Hydrolysegeschwindigkeiten α-halogenierter Amine und Umsetzungen α-halogenierter Amine mit organischen Basen

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde
der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg/Lahn

vorgelegt von
Gert Auterhoff
aus Blievenstorf/Mecklenburg

Marburg/Lahn 1970

E. Symon · Fotodruck · 355 Marburg/Lahn · Friedrichstr. 3

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41534910_0054

Hydrolysegeschwindigkeiten α-halogenierter Amine und Umsetzungen α-halogenierter Amine mit organischen Basen

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde
der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg/Lahn

vorgelegt von
Gert Auterhoff
aus Blievenstorf/Mecklenburg

Marburg/Lahn 1970

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Von der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg/Lahn als

Dissertation angenommen am: 22.6. 1970
Tag der mündlichen Prüfung: 1.7. 197o
Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. h.c. H. Böhme
Mitberichterstatter: Prof. Dr. K. Dimroth

Die vorliegende Arbeit wurde im November 1967 auf Anregung und unter der Leitung von Herrn Professor Dr. Dr. h.c. H. Böhme im Institut für Pharmazeutische Chemie und Lebensmittelchemie der Philipps-Universität in Marburg/Lahn begonnen und im Februar 1970 abgeschlossen.

Meinem hochverehrten Lehrer

Herrn Professor Dr. Dr. h.c. H. Böhme

danke ich für die Zuweisung des Themas und ganz besonders für die mir während dessen Bearbeitung gebotenen Anregungen und die mir jederzeit erwiesene vielseitige Unterstützung und Förderung.

Inhaltsverzeichnis

Theoretischer Teil — Seite

Einleitung 1

I. Hydrolysegeschwindigkeiten α-halogenierter Amine 3

1) Farbige α-halogenierte Amine

a) N,N'-Dipiperidino-(4-methoxy-phenyl)-methan 4

N-α-(Chlor-4-methoxy-benzyl)-piperidin 5

b) N,N'-Dipiperidino-(4-methylmercapto-phenyl)-methan 7

N-α-(Chlor-4-methylmercapto-benzyl)-piperidin 8

c) N,N'-Dipiperidino-(4-dimethylamino-phenyl)-methan 10

N-α-(Chlor-4-dimethylamino-benzyl)-piperidin 10

d) N-α-(Chlor-benzyl)-piperidin 12

e) Hydrolysekonstanten 14

f) HAMMETT-Gleichung 18

2) α-halogenierte Amine, die in α-Stellung durch Heterocyclen substituiert sind 21

a) 2-α-(N,N'-Dipiperidino)-methyl-thiophen 22

N-α-(Chlor-thien-2-yl-methyl)-piperidin 22

b) 2-α-(N,N'-Dipiperidino)-methyl-furan 24

N-α-(Chlor-furan-2-yl-methyl)-piperidin 24

c) N-Methyl-2-α-(N,N'-dipiperidino)-methyl-pyrrol 25

N-α-[Chlor-(1-methyl)-2-pyrryl-methyl]-piperidin 28

d) Hydrolysekonstanten 30

e) Diskussion der UV-Spektren und der Unterschiede in den Hydrolysekonstanten 34

II. Umsetzungen verschiedener α-halogenierter Amine mit Grignard-Verbindungen 39

1) Mit Benzyl-magnesium-chlorid 39

2) Mit Allyl-magnesium-bromid 46

Seite

3) "Dimerisierung" von α-halogenierten Aminen 50

a) Diskussion des Reaktionsmechanismus 53

b) Versuch zur Grignardierung eines α-halogenierten Amins 55

c) Umsetzung von N-α-(Chlor-benzyl)-piperidin mit Magnesium in Gegenwart von Aceton 55

d) Umsetzung von N-α-(Chlor-4-methyl-benzyl)-piperidin mit Magnesium-Pulver 57

4) Mit t-Butyl-magnesium-bromid 58

5) Ein bifunktionelles α-halogeniertes Amin 59

III. Umsetzung von α-halogenierten Aminen mit Triäthylphosphit und Darstellung von Enaminen aus den Reaktionsprodukten 62

IV. Zusammenfassung 76

Praktischer Teil

Allgemeine Bemerkungen 81

Versuchsbeschreibungen

1. N,N'-Dipiperidino-(4-methoxy-phenyl)-methan (7) 82
2. N-α-(Chlor-4-methoxy-benzyl)-piperidin (8) 83
3. N,N'-Dipiperidino-(4-methylmercapto-phenyl)-methan (9) 85
4. N-α-(Chlor-4-methylmercapto-benzyl)-piperidin (10) 86
5. N,N'-Dipiperidino-(4-dimethylamino-phenyl)-methan (11) 89
6. N-α-(Chlor-4-dimethylamino-benzyl)-piperidin (12) 89
7. UV-Spektrum von N-α-(Chlor-benzyl)-piperidin (13) 93
8. HAMMETT-Gleichung 95

Seite

9. 2-α-(N,N'-Dipiperidino)-methyl-thiophen (15) 95
10. N-α-(Chlor-thien-2-yl-methyl)-piperidin (16) 96
11. 2-α-(N,N'-Dipiperidino)-methyl-furan (17) 99
12. N-α-(Chlor-furan-2-yl-methyl)-piperidin (18) 99
13. N-Methyl-2-α-(N,N'-dipiperidino)-methyl-pyrrol (20) 101
14. N-α-Chlor-(1-methyl)-2-pyrryl-methyl-piperidin (21) 102
15. N,N-Dimethyl-1,2-diphenyl-äthylamin (35) 105
16. N,N,N',N'-Tetramethylamino-(4-methyl-phenyl)-methan (28) 106
17. N-α-(Chlor-4-methyl-benzyl)-dimethylamin (32) 107
18. N,N-Dimethyl-1-(4'-methyl-phenyl)-2-phenyl-äthylamin (36) 108
19. N,N'-Dipiperidino-(4-isopropyl-phenyl)-methan (29) 109
20. N-α-(Chlor-4-isopropyl-benzyl)-piperidin (33) 110
21. N-1-(4'-Isopropyl-phenyl)-2-phenyl-äthylpiperidin (37) 110
22. N,N'-Dipiperidino-(4-methyl-phenyl)-methan (30) 111
23. N-α-(Chlor-4-methyl-benzyl)-piperidin (34) 112
24. N-1-(4'-Methyl-phenyl)-2-phenyl-äthylpiperidin (38) 112
25. 1-Dimethylamino-1-(4'-methyl-phenyl)-3-buten (39) 113
26. 1-Piperidino-1-(4'-isopropyl-phenyl)-3-buten (40) 114
27. 1-Piperidino-1-(4'-methyl-phenyl)-3-buten (41) 115
28. 1-Piperidino-1-phenyl-3-buten (42) 115
29. 1-Dimethylamino-1-(4'-methyl-phenyl)-3-chlor-butan (43) 116
30. N,N,N',N'-Tetramethyl-1,2-(4',4''-dimethyl-diphenyl)-äthylendiamin (44) 118
31. 1,2-Diphenyl-1,2-dipiperidino-äthan (45) 119
32. 1,2-(4',4''-Dimethyl-diphenyl)-1,2-dipiperidino-äthan (46) 120
33. Umsetzung von N-α-(Chlor-benzyl)-piperidin mit Magnesium in Gegenwart von Aceton 120

Seite

34. Umsetzung von N-α-(Chlor-4-methyl-benzyl)-piperidin mit Magnesiumpulver 121

35. Umsetzung von N-α-(Chlor-4-methyl-benzyl)-piperidin mit t-Butyl-magnesium-bromid: N-(4-Methyl-benzyl)-piperidin (51) 122

36. 1,4-(α,α,α',α'-Tetrapiperidino)-xylol (52) 123

37. 1,4-Bis(piperidino-chlor-methyl)-benzol (53) 123

38. 1,4-(α,α'-Dipiperidino)-diäthylbenzol (54) 124

39. 2-α-(N,N'-Dipiperidino)-methyl-pyridin (63) 125

40. 2-α-(Chlor-N-piperidino)-methyl-pyridin (64) 125

41. [1-Piperidino-1-pyridyl-(2')]-methyl-phosphonsäure-diäthylester (65) 126

42. 1,4-Bis[2'-(pyridyl-(2'')-piperidino)-vinyl]-benzol (68) 127

43. 1-Piperidino-1-pyridyl-(2')-2-phenyl-äthen (69) 129

a) Hydrolyse von 1-Piperidino-1-pyridyl-(2')-2-phenyl-äthen (69) zum Pyridyl-(2')-benzyl-keton (70) 129

44. Piperidino-4-methyl-benzyl-phosphonsäure-diäthyl-ester (71) 130

45. Piperidino-4-isopropyl-benzyl-phosphonsäure-diäthylester (72) 131

46. (1-Piperidino-1-thien-2'-yl)-methyl-phosphonsäure-diäthylester (73) 131

47. (1-Piperidino-1-furan-2'-yl)-methyl-phosphonsäure-diäthylester (74) 132

48. Piperidino-4-methoxy-benzyl-phosphonsäure-diäthylester (75) 132

49. N,N-Dimethylamino-benzyl-phosphonsäure-diäthylester (76) 133

50. 1-Piperidino-1-(4'-methyl-phenyl)-2-phenyl-äthen (77) 133

51. 1-Piperidino-1-(4'-isopropyl-phenyl)-2-phenyl-äthen (78) 135

52. 1-Piperidino-1-thien-2'-yl-2-phenyl-äthen (79) 135

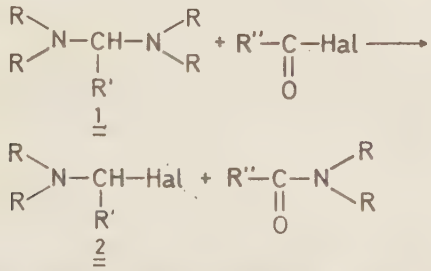
53. 1,4-Bis[2'-(thien-2''-yl-piperidino)-vinyl]-benzol (80) 136

54. 1-N,N-Dimethylamino-1-(4'-isopropyl-phenyl)-äthen (81) 138

Theoretischer Teil

Einleitung

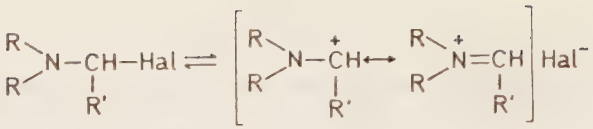
Im letzten Jahrzehnt haben H.BÖHME und Mitarbeiter umfangreiche Untersuchungen über Darstellungsweisen und Reaktionsverhalten von α-halogenierten Aminen durchgeführt. Die einfachste und zugleich eleganteste Methode zur Darstellung der α-halogenierten Amine, die erstmals H.BÖHME und E.MUNDLOS[1] isolierten (ihre Gewinnung wurde in einer Reihe von Arbeiten[2-5] verbessert), besteht in der Spaltung von sogenannten Aminalen oder N,N-Acetalen (1) mit Carbonsäurehalogeniden [4, 5] in wasserfreiem Äther:



Dabei fallen die α-halogenierten Amine (2) in analysenreiner Form und in fast quantitativer Ausbeute aus und sind von den ätherlöslichen Carbonsäuredialkylamiden leicht abtrennbar; auf Grund ihres physikalischen und chemischen Verhaltens formulierten H.BÖHME und Mitarbeiter die α-halogenierten Amine als mesomeriestabilisierte Carbonium-Immonium-Salze (3), die mit der kovalenten Verbindung 2 im Gleichgewicht vorliegen:

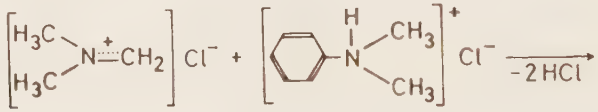
---

1) Dtsch.Bundes-Pat. 951 269 (1954), Farbwerke Hoechst AG; Chem.Zbl. 1957, 10335
2) H.BÖHME, W.LEHNERS u. G.KEITZER, Chem.Ber. 91, 340 (1958)
3) H.BÖHME u. E.ELLENBERG, Chem.Ber. 92, 2976 (1959)
4) H.BÖHME u. K.HARTKE, Chem.Ber. 93, 1305 (1960)
5) K.HARTKE, Dissertation Marburg 1959

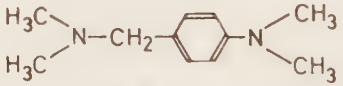


2 3

Diese Formulierung erklärt die große Reaktivität der α-halogenierten Amine gegenüber nucleophilen Reagentien. Durch Luftfeuchtigkeit werden sie zum Beispiel zu Aldehyd und Aminhydrochlorid hydrolysiert. Mit tertiären aromatischen Aminen erhielten H.BÖHME und Mitarbeiter[6] eine Aminomethylierung am Kern nach Art einer MANNICH-Reaktion, als sie Dimethyl-chlormethyl-amin (4) mit Dimethylanilin-hydrochlorid umsetzten:



4



5

Meine Aufgabe war es nun, das Reaktionsverhalten der sich vom Benzaldehyd und substituierten Benzaldehyden ableitenden α-halogenierten Amine bei Hydrolysen und gegenüber Grignard-Verbindungen sowie Triäthylphosphit zu untersuchen.

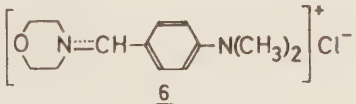
---

6) H.BÖHME, E.MUNDLOS, W.LEHNERS u. O.E.HERBOTH, Chem.Ber. 90, 2008 (1957)

1. Hydrolysegeschwindigkeiten α-halogenierter Amine

1) Farbige α-halogenierte Amine

Das erste farbige α-halogenierte Amin wurde von H.BÖHME und M.HAAKE[7] dargestellt. Während die vom Benzaldehyd sich ableitenden Carbimmonium-Salze farblos sind[4], bildet N-α-(Chlor-4-dimethylamino-benzyl)-morpholin (6), das durch Spaltung von Bis-morpholino-(4-dimethylamino-phenyl)-methan mit Acetylchlorid in wasserfreiem Äther gewonnen wurde, tief gelb gefärbte Kristalle:



6

Es sollte nun möglich sein, durch geeignete Substitution in 4-Stellung des Ringes weitere farbige α-halogenierte Amine zu erhalten. Dazu war es notwendig, als Ausgangsprodukte vorher die entsprechenden Aminale darzustellen, die noch nicht oder nur unvollständig in der Literatur beschrieben waren. Aminale aus aromatischen Aldehyden und sekundären aliphatischen oder cycloaliphatischen Aminen haben ganz allgemein Interesse als Substanzen, die Metalloberflächen vor Korrosion durch Gase oder Dämpfe schützen[8].

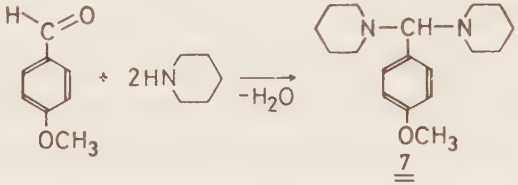
a) Umsetzung von Anisaldehyd mit Piperidin und Spaltung des entstandenen Aminals:

DILTHEY[9] beschrieb 1929 die Reaktion zwischen Anisaldehyd und Piperidin, konnte das Reaktionsprodukt aber nicht isolie-

---

7) H.BÖHME u. M.HAAKE, Chem.Ber. 100, 3609 (1967)
8) E.A.EVANS u. J.S.ELLIOT (C.C.Wakefield & Co.Limited), E.P. 680 567 (15. 2. 1950); Chem.Zbl. 1953, 9298
9) W.DILTHEY, Ber.dtsch.chem.Ges. 62, 1603 (1929)

ren und "in feste Form bringen". Ich erhielt N,N'-Dipiperidino-(4-methoxy-phenyl)-methan (7) nach Destillation im Hochvakuum und zweiwöchentlichem Stehenlassen im Kühlschrank in Form farbloser Kristalle, deren Konstitution durch Analyse und IR-Spektrum gesichert wurde.



7

Das IR-Spektrum von 7 (Fig.1) zeigt bei 1695 cm^{-1} (5,90 μ) nur noch eine als geringfügige Verunreinigung zu wertende Carbonylbande und im Bereich 2820 cm^{-1} (3,55 μ) bis 2700 cm^{-1} (3,71 μ) drei für tertiäre aliphatische Stickstoffatome charakteristische Banden.

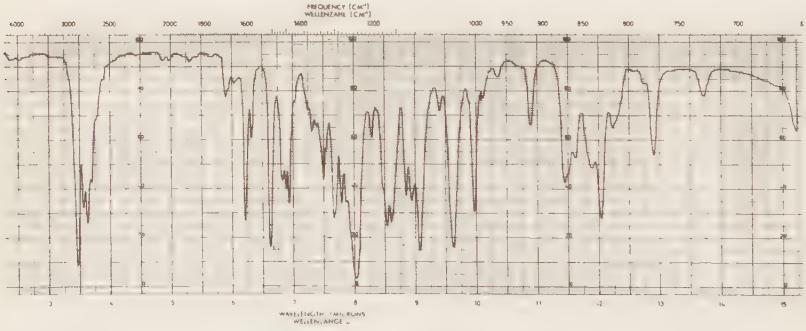
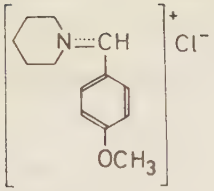


Fig. 1

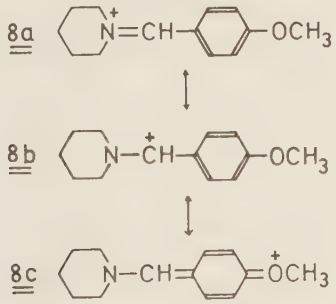
IR-Spektrum von: N,N'-Dipiperidino-(4-methoxy-phenyl)-methan (7) (KBr-Preßling)

Spaltet man 7 mit Acetylchlorid in absolutem Äther, so erhält man das α-halogenierte Amin 8 als hellgelb gefärbte Nadeln, die sich aus absolutem Acetonitril umkristallisieren lassen.



8

Die hellgelbe Farbe von N-α-(Chlor-4-methoxy-benzyl)-piperidin (8) war nach den Arbeiten von H.BÖHME und M.HAAKE[7] zu erwarten. Ähnlich wie die Dimethylamino-gruppe in 6 trägt die para-ständige Methoxy-gruppe in 8 zu einer Delokalisierung der π-Elektronen im Sinne der Grenzformeln 8a-c bei; neben der normalen Carbimmonium-Mesomerie 8a↔b ist noch eine weitere, chinoide Grenzform 8c denkbar, die das Auftreten der Farbigkeit verständlich macht. JUTZ[10] hat als



Zwischenprodukte von VILSMEIER-Aldehydsynthesen ähnliche Stoffe als Perchlorate nachgewiesen.

Die wesentlich schwächere Gelbfärbung ist verständlich, denn die CH_3O-Gruppe hat als Auxochrom eine viel geringere Wirkung als die $(H_3C)_2N$-Gruppe. Das hellgelb gefärbte α-halogenierte Amin 8 ist unter trockenem Stickstoff be-

10) C.JUTZ, Chem.Ber. 91, 850 (1958)

liebige Zeit haltbar und löst sich in wasserfreien, aprotischen Lösungsmitteln mit hellgelber Farbe. In Wasser hydrolysiert es rasch unter Verlust der Färbung und Ausscheidung von Anisaldehyd.

Das Absorptionsspektrum von 8 (Fig.2) in Acetonitril zeigt eine starke Absorptionsbande bei $\lambda_{max.}$=320 nm; obwohl das

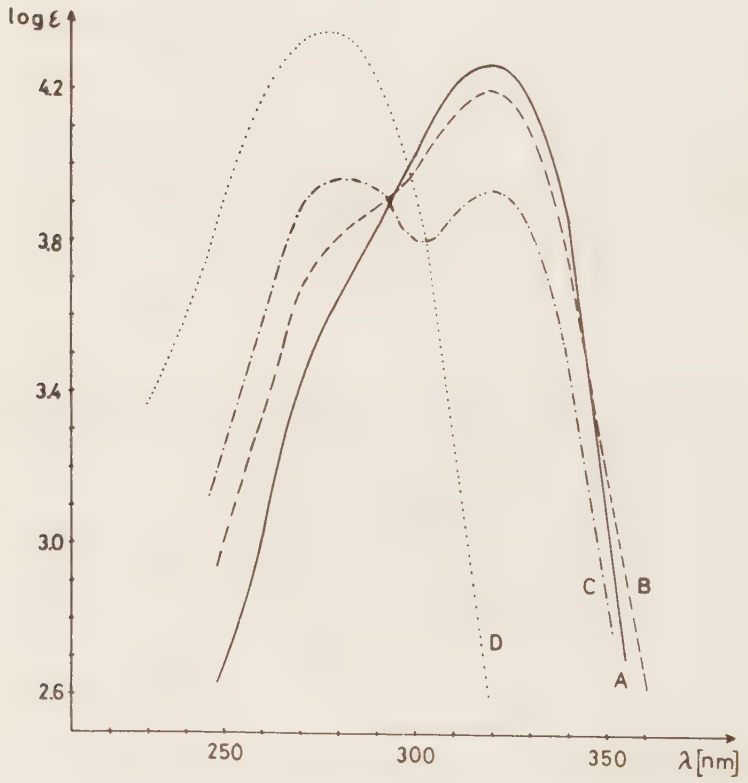


Fig. 2

UV-Spektrum A: N-α-(Chlor-4-methoxy-benzyl)-piperidin (8) in CH_3CN
" B: Dieselbe Lösung nach ca. 48 Stunden
" C: " " " ca. 5 Tagen
" D: " " " Verd. mit 50 % H_2O u.ca. 1 Std.

Lösungsmittel mehrfach mit Phosphorpentoxid und Aluminiumoxid entwässert wurde, enthielt es trotzdem noch Spuren von Wasser, was man zunächst durch das Auftreten einer kleinen Schulter (Spektrum A) bei λ=277 nm (Anisaldehyd $\lambda_{max.}$=277 nm) erkennen kann. Die Intensität dieser Schulter nahm nach mehreren Stunden und Tagen infolge fortschreitender Hydrolyse ständig zu (Spektrum B und C), während die Absorption von 8 sich verringerte. In Abhängigkeit von der Zeit erhält man also eine Kurvenschar mit zwei charakteristischen Banden. Die eine bei λ=320 nm ist zu Beginn der Messung sehr stark ($\log \varepsilon$ =4.26) und dem farbigen Kation von 8 zuzuordnen; infolge Hydrolyse nimmt ihre Intensität mit der Zeit ab. Parallel geht eine Zunahme der Intensität der Schulter des Hydrolyseproduktes Anisaldehyd bei λ=277 nm. Um eine quantitative Hydrolyse zu erreichen, wurde mit Wasser verdünnt und nach etwa einer Stunde die Absorptionskurve (Spektrum D) aufgenommen. Diese war mit der zum Vergleich gemessenen Kurve von 4-Methoxy-benzaldehyd identisch.

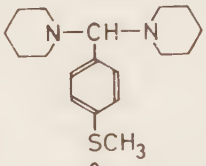
Zum Vergleich sollten nun noch zwei weitere α-halogenierte Amine herangezogen werden, die nach dem oben Gesagten ebenfalls farbig sein sollten.

b) N-α-(Chlor-4-methylmercapto-benzyl)-piperidin

4-Methylmercapto-benzaldehyd wurde nach der Methode von NG.PH.BUU-HOI und NG.HO'AN [11] hergestellt, indem man Thioanisol durch Chlormethylierung zu 4-Methylmercapto-benzyl-

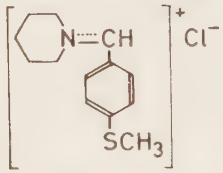
11) NG.PH.BUU-HOI u. NG.HO'AN, J.org.Chemistry 17, 350 (1952)

chlorid umsetzte. Durch eine SOMMELET-Reaktion gelangte man dann zu dem gewünschten Aldehyd. 4-Methylmercapto-benzaldehyd wurde mit zwei Mol Piperidin zum meines Wissens bisher nicht beschriebenen N,N'-Dipiperidino-(4-methylmercapto-phenyl)-methan (9) umgesetzt.



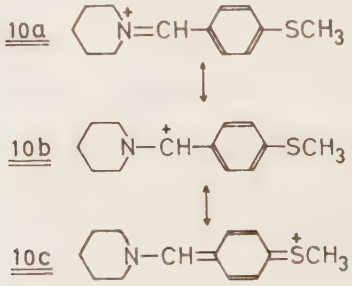
9

9 ließ sich mit Acetylchlorid in absolutem Äther zu N-α-(Chlor-4-methylmercapto-benzyl)-piperidin (10) spalten:



10

Es resultierten gelb gefärbte Nadeln, die aus wasserfreiem Acetonitril unter Stickstoff-Atmosphäre umkristallisiert und deren Chloridgehalt nach VOLHARD bestimmt wurde. Wieder war die gelbe Farbe vorauszusehen, da man für 10 analog wie für 8 drei mesomere Grenzformen 10a-c schreiben kann:



Auch von dieser Verbindung wurden UV-Spektren aufgenommen (Fig.3). In sorgfältig getrocknetem Acetonitril erkennt man eine intensive Absorption bei $\lambda_{max.}$ = 355 nm (log ε =4.27), die dem Kation von 10 zuzuordnen ist (Spektrum A). Allerdings ist auch hier schon die Andeutung einer Schulter bei λ =315 nm zu sehen, die auf das Hydrolyseprodukt 4-Methylmercapto-

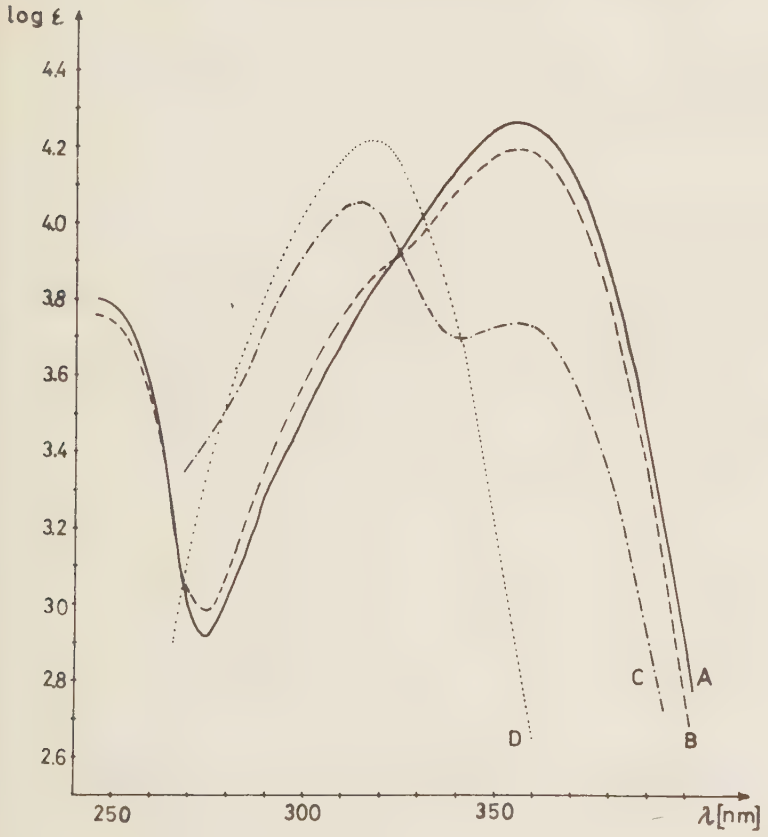


Fig. 3

UV-Spektrum A: N-α-(Chlor-4-methylmercapto-benzyl)-piperidin (10) in Acetonitril

" B: Dieselbe Lösung nach ca. 7 Stunden

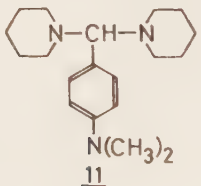
" C: " " " ca. 3 Tagen

" D: " " " Verdünnen mit 50 % H_2O u.n.ca. 1 Std.

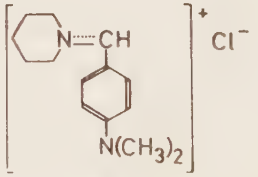
benzaldehyd hinweist (Spektrum B), was durch Aufnehmen eines Vergleichsspektrums mit reinem 4-Methylmercapto-benzaldehyd zu bestätigen war. Wie schon bei 8 konnte auch bei 10 an Hand der UV-Spektren die fortschreitende Hydrolyse durch Abnehmen der Intensität der Bande von 10 und Zunahme der Intensität der Bande des Aldehyds verfolgt werden (Spektrum C). Um eine quantitative Hydrolyse zu erreichen, wurde mit Wasser verdünnt und nach etwa einer Stunde die Absorptionskurve (Spektrum D) aufgenommen, die mit einem Vergleichsspektrum von reinem 4-Methylmercapto-benzaldehyd identisch war.

c) N-α-(Chlor-4-dimethylamino-benzyl)-piperidin

p-Dimethylamino-benzaldehyd und Piperidin wurden mit Benzol als Wasser-Schleppmittel mehrere Tage lang am Wasserabscheider erhitzt, bis sich die berechnete Menge Wasser abgeschieden hatte. Die Konstitution des entstandenen Aminals 11 wurde durch Analyse und Spaltung zu N-α-(Chlor-4-dimethylamino-benzyl)-piperidin 12 gesichert.



11



12

Bei der Spaltung von 11 mit Acetylchlorid in wasserfreiem Äther erhielt ich orange-gelb gefärbte Nadeln, die aus wasserfreiem Acetonitril unter Stickstoff-Atmosphäre umkristallisiert und deren Chloridgehalt nach VOLHARD bestimmt wurde. Das farbige α-halogenierte Amin 12 ist unter trockenem Stickstoff

beliebige Zeit haltbar und löst sich in wasserfreien, aprotischen Lösungsmitteln mit intensiv gelber Farbe. In Wasser hydrolysiert es rasch unter Farbverlust und Bildung von p-Dimethylamino-benzaldehyd. Dieses Verhalten konnte bei der Aufnahme von UV-Spektren (Fig.4) einer $1{,}31 \cdot 10^{-5}$ molaren Lösung von 12 in wasserfreiem Acetonitril beobachtet werden.

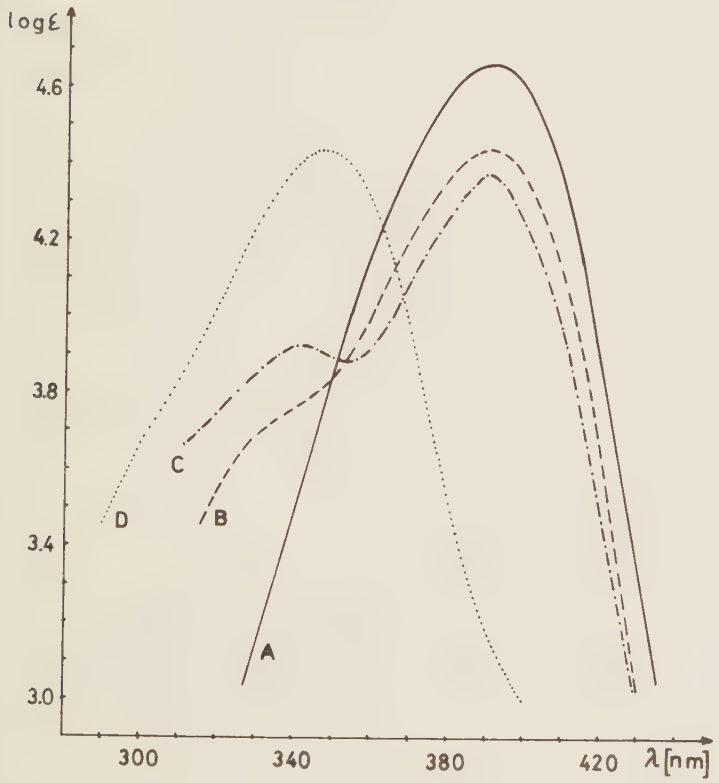


Fig. 4

UV-Spektrum A: N-α-(Chlor-4-dimethylamino-benzyl)-piperidin (12) in Acetonitril

" B: Dieselbe Lösung nach 17 Tagen

" C: " " " 24 Tagen

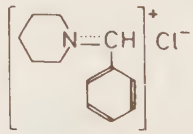
" D: " " " Verdünnen mit 50 % H_2O und nach 5 Stunden

Neben der starken Absorptionsbande von 12 bei $\lambda_{max.}$=390 nm ($\log \varepsilon$ = 4.67) (Spektrum A) konnte nach dreiwöchentlichem Stehenlassen in einer geschlossenen Küvette eine zunehmend stärker werdende Bande für den 4-Dimethylamino-benzaldehyd ($\lambda_{max.}$ = 340 nm) beobachtet werden (Spektrum B). Die fortschreitende Hydrolyse konnte durch Abnehmen der Intensität der Bande von 12 und Zunahme der Intensität der Bande des Aldehyds verfolgt werden (Spektrum C). Um eine quantitative Hydrolyse von 12 zu erreichen, wurde ein weiteres UV-Spektrum von 12 in Acetonitril/H_2O (1:1) aufgenommen (Spektrum D). Die nach fünf Stunden aufgenommene Absorptionskurve der farblos gewordenen Lösung war mit der von reinem 4-Dimethylamino-benzaldehyd zum Vergleich gemessenen und in der Literatur beschriebenen Kurve[12] identisch ($\log \varepsilon_{max.}$ = 4.44 Literatur, $\log \varepsilon_{max.}$ = 4.43 gefunden).

Das Auftreten der Farbigkeit läßt sich auch hier durch die analogen Grenzformeln wie bei 8a-c und 10a-c erklären.

d) N-α-(Chlor-benzyl)-piperidin

Das bereits von H.BÖHME und K.HARTKE[4] beschriebene α-halogenierte Amin 13 wurde aus wasserfreiem Acetonitril umkristallisiert und davon UV-Spektren (Fig.5) aufgenommen.



13

12) J.S.SPLITTER u. M.CALVIN, J.org.Chemistry 20, 1094 (1955)

Das Spektrum A, das gleich nach dem Lösen aufgenommen wurde, zeigte zwei Absorptionsbanden, deren langwelligere bei $\lambda_{max.}$ = 275 nm (log ε = 3.84) dem α-halogenierten Amin 13, die kurzwelligere bei $\lambda_{max.}$ = 249 nm dem durch Spuren von Wasser durch Hydrolyse entstandenen Benzaldehyd zuzuordnen ist. Spektrum B wurde nach 90 Minuten aufgenommen und zeigt das Fortschreiten der Hydrolyse an. Das Spektrum einer Lösung

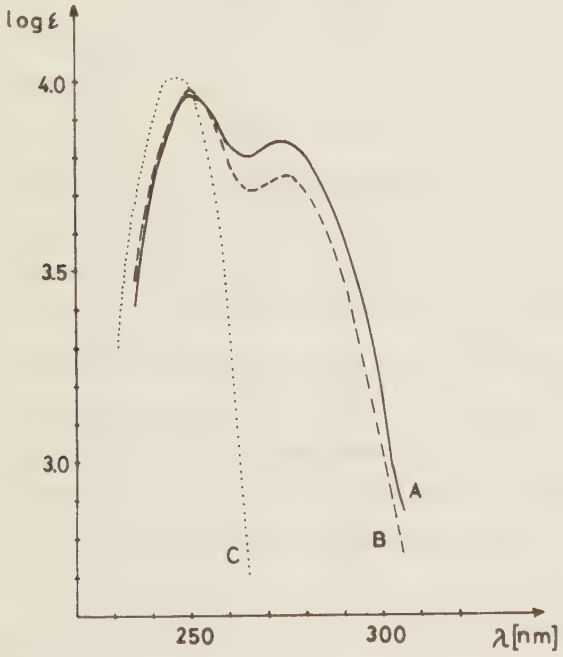


Fig. 5

UV-Spektrum A: N-α-(Chlor-benzyl)-piperidin (13) in Acetonitril
" B: Dieselbe Lösung nach 90 Minuten
" C: " " " Verdünnen mit 50 % H_2O direkt danach

von 13 in einem Gemisch von Acetonitril/H_2O (1:1) zeigte nach sofortigem Messen nur noch eine starke Absorptionsbande bei $\lambda_{max.}$ = 247 nm. Spektrum C war mit der von reinem Benzaldehyd zum Vergleich gemessenen Absorptionskurve identisch (log $\varepsilon_{max.}$ = 4.11 Literatur[13], log $\varepsilon_{max.}$ = 4.01 gefunden).

e) Hydrolysekonstanten der α-halogenierten Amine 8, 10, 12 und 13

Durch die zeitliche Abhängigkeit der Absorptionsänderung ist die Hydrolyse eines α-halogenierten Amins in Abhängigkeit von der Wasserkonzentration zu bestimmen. Es war nun interessant, in welchem Maße die Hydrolysegeschwindigkeit von der Substitution in para-Stellung des aromatischen Ringes abhängt.

Von den vier Substanzen 8, 10, 12 und 13 wurden die Hydrolysegeschwindigkeiten in verschiedenen Wasser/Acetonitril-Gemischen gemessen. Dabei ging ich so vor, daß eine Lösung des α-halogenierten Amins in trockenem Acetonitril mit dem gleichen Volumen Acetonitril/Wasser-Gemisch in einer auf 20,0° ± 0,2° C thermostatierten und verschließbaren Küvette gemischt und beim jeweiligen Absorptionsmaximum des α-halogenierten Amins die Extinktionsabnahme in Abhängigkeit von der Zeit gemessen wurde. Verglichen mit den Konzentrationen der α-halogenierten Amine waren die Wasserkonzentrationen so groß, daß die Hydrolyse nach der pseudo-ersten Ordnung ablief.

Es wurden jeweils zwei Versuche gemacht, bei denen die Wasserkonzentration um eine Zehnerpotenz geändert wurde.

---

13) W.F.FORBES u. W.A.MUELLER, Canad.J.Chem. 33, 1145 (1955)

Die Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten lagen wie die zugehörigen Wasserkonzentrationen im Bereich einer Zehnerpotenz. Sie wurden algebraisch als Mittelwert und graphisch gefunden. Aus den Zeichnungen, die in meiner Diplomarbeit[14] angeführt sind, wurde k_1 aus den Steigungen der Geraden ermittelt. Algebraisch wurden die k_1-Werte nach der Gleichung

$$k_1 = 2{,}303 \cdot \frac{\log E_i - \log E_1}{t_i - t_1}$$ berechnet.

Dabei bedeuten E_1 die Extinktion zu Beginn der Messung, E_i die Extinktion zur Zeit t_i.

In Tabelle 1 sind die gemessenen Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten, die Absorptionsmaxima, die log ε-Werte und die Halbwertszeiten der untersuchten α-halogenierten Amine angeführt.

Im Verein mit den UV-Spektren und den Messungen der Hydrolysegeschwindigkeit läßt sich folgendes sagen:

Eine Variation der Substitution in para-Stellung ruft eine Veränderung der Farbtiefe hervor. Die bathochrome Verschiebung zeigt die Reihenfolge N>S>O>H und beträgt jeweils 30-50 nm. Interessant ist die Lage des Absorptionsmaximums der SCH_3- bzw. OCH_3-Verbindung. Obwohl zweibindige Sauerstoffgruppen eine stärkere elektronenabgebende Konjugationsfähigkeit als die entsprechenden Sulfidgruppen haben[15], übt offensichtlich der Äthersauerstoff als Teil eines konjugierten

---

14) G.AUTERHOFF, Diplomarbeit Marburg 1969
15) CH.C.PRICE u. SH.OAE, Sulfur Bonding, Ronald Press Co, New York 1962, Seite 30

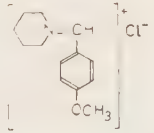
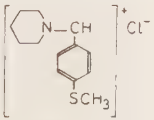
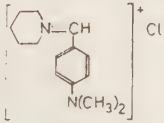
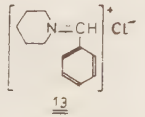
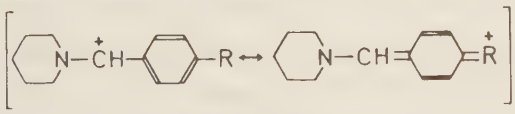
α-halogeniertes Amin	Verhältnis von Substanz : Wasser	Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten algebraisch $k_1 \cdot min$	Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten graphisch[14] $k_1 \cdot min$	Farbe	Absorptionsmaximum $\lambda_{max.}$ (in nm)	log ε	Halbwertszeit $\tau_{1/2}$
 8	$1:10^4$	$1{,}2 \cdot 10^{-3}$	$1{,}3 \cdot 10^{-3}$	hell-gelb	320	4.26	9,6 Stunden
	$1:10^3$	$1{,}5 \cdot 10^{-4}$	$1{,}5 \cdot 10^{-4}$				3,2 Tage
 10	$1:10^4$	$5{,}2 \cdot 10^{-3}$	$5{,}1 \cdot 10^{-3}$	gelb	355	4.27	2,2 Stunden
	$1:10^3$	$9{,}0 \cdot 10^{-4}$	$8{,}7 \cdot 10^{-4}$				12,8 Stunden
 12	$1:10^4$	$2{,}6 \cdot 10^{-4}$	$2{,}5 \cdot 10^{-4}$	orange-gelb	390	4.67	44,5 Stunden
	$1:10^3$	$4{,}6 \cdot 10^{-5}$	$4{,}7 \cdot 10^{-5}$				10,5 Tage
 13	$1:10^4$	$1{,}7 \cdot 10^{-2}$	$1{,}6 \cdot 10^{-2}$	farblos	275	3.84	41 Minuten
	$1:10^3$	$3{,}7 \cdot 10^{-3}$	$4{,}5 \cdot 10^{-3}$				3,1 Stunden

Tabelle 1

Die Halbwertszeiten $\tau_{1/2}$ wurden nach $\tau_{1/2} = \frac{\ln 2}{k_1} = \frac{0{,}693}{k_1}$ berechnet.

Systems einen kleineren Effekt auf die Lichtabsorption und bathochrome Verschiebung als der Sulfidschwefel aus.

Eine exakte Interpretation der Wellenlängenverschiebung von UV-Maxima in Abhängigkeit von der Struktur einer Verbindung ist sehr schwierig. Die Wellenlänge einer Absorption gibt präzise den Energieunterschied zwischen Grund- und Anregungszustand nach Aufnahme eines Lichtquants durch das Elektronensystem an. Eine Strukturänderung kann die Lage der Absorption beeinflussen. Eine bathochrome Verschiebung (niedrigere Energie des Photons) bei einer Veränderung der Struktur eines Moleküls ist das Ergebnis eines geringeren Energieunterschiedes zwischen Grund- und angeregtem Zustand in dem neuen Molekül. Ein Beispiel für diesen Effekt, wie O- und S-gruppen auf die Lage des Phenyl-Chromophors wirken, beschreiben L.DOUB und J.M.VANDENBELT[16]. Die langwellige Absorption von p-Methoxy-benzoesäure liegt bei $\lambda_{max.}$ = 249 nm, die von p-Methylmercapto-benzoesäure bei $\lambda_{max.}$ = 276 nm. Die Rotverschiebung ist klar in der Reihenfolge S>O und gerade umgekehrt zu dem elektronenabgebenden, mesomeren Effekt. Man kann also nicht alleine die Resonanzstrukturen für die Wellen-



8 für R=OCH_3
10 " R=SCH_3

längenverschiebung verantwortlich machen, denn diese Resonanzstrukturen sollten ja gerade bei Sauerstoff begünstigter sein als bei Schwefel. Gültig ist diese Betrachtungsweise

16) L.DOUB u. J.M.VANDENBELT, J.Amer.chem.Soc. 69, 2714 (1947)

jedoch für die bathochrome Verschiebung von $\lambda_{max.}$ = 275 nm für die unsubstituierte Verbindung 13 zu $\lambda_{max.}$ = 320 nm für die 4-Methoxy-Verbindung 8 bzw. zu $\lambda_{max.}$ = 355 nm für die 4-Methylmercapto-Verbindung 10. Sie gibt aber nur eine Erklärung für die bathochrome Verschiebung der Absorptionsmaxima der in para-Stellung substituierten α-halogenierten Amine. Aus den UV-Spektren lassen sich also nur bedingt Hinweise auf den Einfluß der Substitution auf die Hydrolysegeschwindigkeit entnehmen.

f) HAMMETT-Gleichung:

Um die Unterschiede in den Hydrolysegeschwindigkeiten zu erklären, kann die HAMMETT-Gleichung[17] herangezogen werden. Sie gibt für m- und p-substituierte Phenylverbindungen eine sehr gute Erklärung für Substituenteneinflüsse auf fast alle Gleichgewichte bzw. Reaktionsgeschwindigkeiten.

HAMMETT-Gleichung: $\log(k/k_o) = \varsigma \cdot \sigma$

Hierbei bedeuten k_o die Geschwindigkeitskonstante für die unsubstituierte, k diejenige für die m- oder p-substituierte Phenylverbindung. ς ist die "Reaktionskonstante" und ein Maß für die Beeinflußbarkeit der fraglichen Reaktion durch Änderung der Elektronendichte, σ die "Substituentenkonstante" und ein Maß für die Fähigkeit eines Substituenten, die Elektronendichte am Reaktionszentrum zu ändern. Man trägt $\log (k/k_o)$ gegen σ auf; aus der Steigung kann man ς entnehmen.

---

17) L.P.HAMMETT, Chem.Reviews 17, 125 (1935); J.Amer.chem.Soc. 59, 96 (1937)

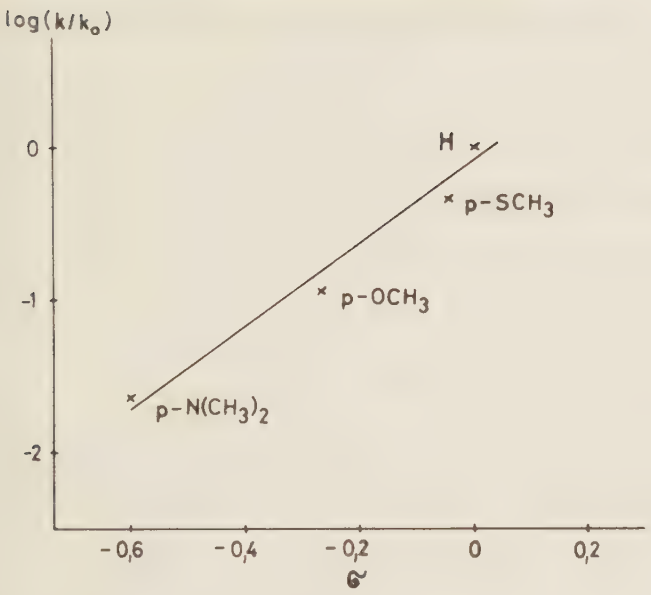


Fig. 6

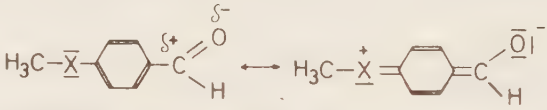
HAMMETT-Auftragung für die Hydrolyse p-substituierter α-halogenierter Amine (die σ-Werte wurden der Zusammenstellung von JAFFE'[18] entnommen.

Die HAMMETT-Gleichung wird nicht so gut wie in den meisten anderen Fällen befolgt. Die Abweichungen lassen sich vielleicht auf eine zu große Wechselwirkung zwischen dem positiven Kohlenstoffatom und den Substituenten zurückführen. Da alle p-ständig sind, können sie durch Resonanz Elektronen nach dem Reaktionszentrum verschieben. Aus der Steigung der Geraden ist die Reaktionskonstante $\varrho = +2{,}74$ zu entnehmen, d.h. die Reaktionsgeschwindigkeit der Hydrolyse hängt recht stark von der Fähig-

18) H.H.JAFFE', Chem.Reviews 53, 191 (1953)

keit der Substituenten zur Lieferung von Elektronen ab. Man sieht, daß die Reaktion durch elektronenabgebende Gruppen verlangsamt wird (positives ϱ).

Das wird auch verständlich, wenn man sie mit anderen Reaktionen vergleicht. Bei der Cyanhydrinbildung ($p\text{-}XC_6H_4CHO + HCN \underset{k_2}{\overset{k_1}{\rightleftharpoons}} XC_6H_4CH(OH)CN$) geben beispielsweise von den hier untersuchten Verbindungen die am stärksten elektronenabgebende $p\text{-}OCH_3$-Gruppe das instabilste Produkt[19].



Durch Resonanz der p-Elektronen wird die positive Teilladung des Carbonylkohlenstoffs vermindert, der Aldehyd wird stabiler und die Reaktivität gegenüber dem Cyanidion herabgesetzt.

Die Acidität substituierter Benzoesäuren[20] nimmt durch elektronenabgebende Gruppen wie $p\text{-}OCH_3$-, $p\text{-}SCH_3$- und $p\text{-}N(CH_3)_2$-Gruppen ab.

Die Hydrolyse substituierter Benzylhalogenide[20] nimmt durch elektronenabgebende Gruppen (negative σ-Werte) zu, weil durch Mesomerie das Entstehen des Carbonium-Ions gefördert und das Carbonium-Ion selbst stabilisiert wird.

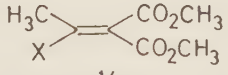
Wenn man diese Überlegungen auf die Hydrolysegeschwindigkeit der oben zitierten α-halogenierten Amine anwendet, so läßt sich folgendes sagen: die $p\text{-}N(CH_3)_2$-Gruppe vermag auf Grund von Resonanzeffekten (σ = -0,600) eine größere Elektronendichte dem konjugierten System beizusteuern als dieses

---

19) J.W.BAKER, G.F.C.BARRETT u. W.T.TWEED, J.chem.Soc. (London) 2831 (1952)
20) L.P.HAMMETT, Physical Organic Chemistry, McGraw-Hill Book Co, Inc. New York, N.Y., 1940, Kap. VII

die p-OCH_3- (σ = -0,268) oder die p-SCH_3-Gruppe (σ = -0,047) vermögen. Dadurch müßte infolge der Delokalisierung der positiven Ladung über das ganze Molekül die Reaktivität der jeweiligen Verbindung gegenüber nucleophilen Reagentien, in diesem Fall **Wasser**, charakteristisch beeinflußt werden. Aus den Meßergebnissen der Hydrolysegeschwindigkeit läßt sich ein solcher Gang auch erkennen: bei vergleichbaren Wasserkonzentrationen hydrolysiert 12 um etwa eine Zehnerpotenz langsamer als 8 und 10. 13 hydrolysierte am schnellsten. 10 hinwiederum hydrolysierte langsamer als 8.

Die Reihenfolge der Konjugationsfähigkeit der $N(CH_3)_2$-, OCH_3- und SCH_3-Gruppen wird durch die Versuche von Y.SHVO[21] bestätigt. Sie stellten NMR-spektroskopisch fest, daß die Energiebarriere für die Rotation um die C=C-Bindung bei Verbindungen vom Typ 14 in der Reihenfolge X = $N(CH_3)_2 < OCH_3 < SCH_3$ zunimmt, was in Übereinstimmung mit der von mir gefundenen Reihenfolge der Konjugationsfähigkeit dieser Gruppen steht.



14

2) α-Halogenierte Amine, die in α-Stellung durch Heterocyclen substituiert sind

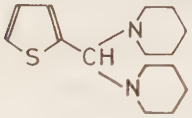
Es war nun von Interesse, ob auch bei α-halogenierten Aminen, die heterocyclische Substituenten tragen, Hydrolysemessungen möglich waren. Deshalb wurden drei bisher noch nicht beschriebene heterocyclische Aminale dargestellt, die dann mit Acetylchlorid zu α-halogenierten Aminen gespalten wurden.

---

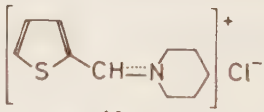
21) Y.SHVO, Tetrahedron Letters (London), 56, 5923 (1968)

a) N-α-(Chlor-thien-2-yl-methyl)-piperidin

Aus Thiophen-2-aldehyd und Piperidin konnte am Wasserabscheider mit Benzol als Wasserschleppmittel 2-α-(N,N'-Dipiperidino)-methyl-thiophen (15) als farblose Kristalle hergestellt werden; die Konstitution von 15 wurde durch Analyse und Spaltung zu N-α-(Chlor-thien-2-yl-methyl)-piperidin (16) bewiesen:



15



16

Das α-halogenierte Amin 16 konnte aus wasserfreiem Acetonitril unter Stickstoff umkristallisiert werden; der Chloridgehalt wurde nach VOLHARD bestimmt. Von 16 wurden UV-Spektren (Fig.7) aufgenommen. In sorgfältig getrocknetem Acetonitril erkennt man zwei Absorptionsmaxima, ein längerwelliges bei $\lambda_{max.}$ = 315 nm (log ε = 4.39) und ein kürzerwelliges bei $\lambda_{max.}$ = 282 nm (log ε = 4.35) (Kurve A). An Hand der UV-Spektren konnte die Hydrolyse von 16, die durch Spuren von Wasser verursacht wurde, verfolgt werden: die Intensität der Banden nimmt langsam ab (Kurve B und C), während bei λ = 258 nm zuerst eine Schulter (Kurve C), dann nach Verdünnen mit etwa 50 % Wasser für eine quantitative Hydrolyse ein Maximum (log ε = 3.89) für den Thiophen-2-aldehyd zu sehen ist (Kurve D). Die Bande bei λ = 315 nm verschwindet nach dem Hydrolysieren ganz, die bei λ = 282 nm verschiebt sich um 2 nm bathochrom nach λ = 284 nm (log ε = 3.74) und bleibt am Schluß bestehen. Das Vergleichsspektrum von reinem Thiophen-2-aldehyd war mit dem des Hydrolyseproduktes identisch.

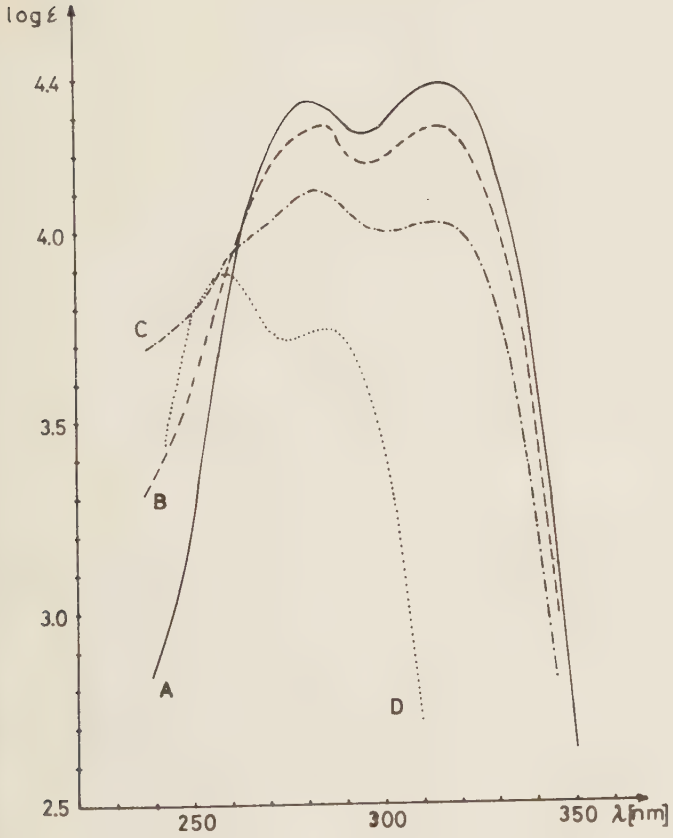


Fig. 7

UV-Spektrum A: N-α-(Chlor-thien-2-yl-methyl)-piperidin (16) in Acetonitril

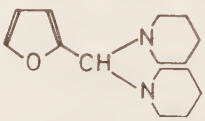
" B: Dieselbe Lösung nach ca. 8 Stunden

" C: " " " ca. 3 Tagen

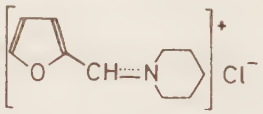
" D: " " " Verdünnen mit ca. 50 % H_2O und nach 1 Stunde

b) N-α-(Chlor-furan-2-yl-methyl)-piperidin

Furfural und Piperidin wurden unter Eiskühlung miteinander gemischt. Nach einiger Zeit schieden sich farblose Kristalle vom Schmp. 47-48° C ab. Die Konstitution des entstandenen Aminals 17 wurde durch Analyse und Spaltung zu N-α-(Chlor-furan-2-yl-methyl)-piperidin (18) gesichert. Bei der Spaltung von 2-α-(N,N'-Dipiperidino)-methyl-furan (17) in wasserfreiem Äther mit Acetylchlorid erhält man farblose Kristalle, die sich aus absolutem Acetonitril umkristallisieren ließen.



17



18

Von 18 wurden UV-Spektren (Fig.8) aufgenommen.

Neben der starken Absorptionsbande von 18 bei $\lambda_{max.}$ = 305 nm mit einer Intensität von log ε = 4.25 (Kurve A) konnte nach etwa dreiwöchentlichem Stehenlassen in einer geschlossenen Küvette bei λ = 270 nm eine zunehmend stärker werdende Bande für Furfural beobachtet werden (Kurve B,C,D). Um eine quantitative Hydrolyse von 18 zu erreichen, wurde ein weiteres UV-Spektrum (Kurve E) in Acetonitril/H_2O (1:1) aufgenommen. Die nach zwei Stunden aufgenommene Absorptionskurve war mit einer von reinem Furfural zum Vergleich gemessenen und in der Literatur[22] beschriebenen Kurve identisch (log $\varepsilon_{max.}$ = 4.18 Literatur, log $\varepsilon_{max.}$ = 4.12 gefunden).

22) M.L.WOLFROM, R.D.SCHUETZ u. L.F.CAVALIERI, J.Amer.chem.Soc. 71, 3518 (1949)

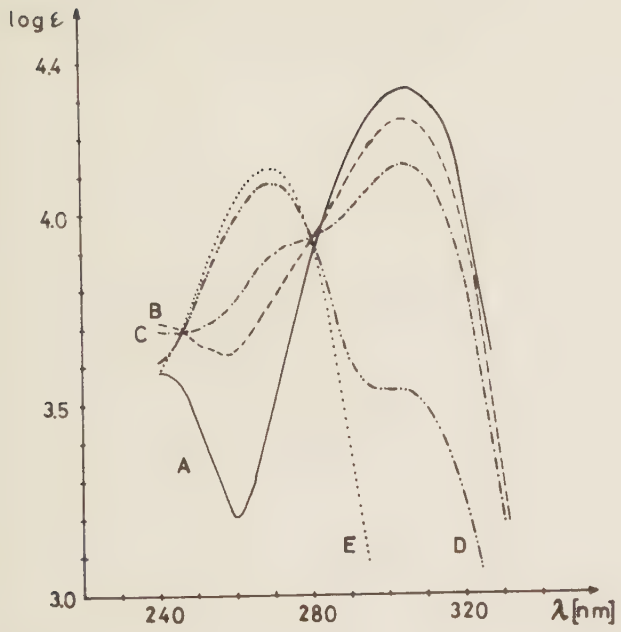


Fig. 8

UV-Spektrum A: N-α-(Chlor-furan-2-yl-methyl)-piperidin (18) in Acetonitril

" B: Dieselbe Lösung nach ca. 20 Stunden

" C: " " " ca. 3 Tagen

" D: " " " ca. 20 Tagen

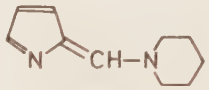
" E: " " " Verdünnen mit 50 % H_2O und nach 2 Stunden

c) N-α-[Chlor-(1-methyl)-2-pyrryl-methyl]-piperidin

Zum Vergleich sollte nun noch das α-halogenierte Amin N-α-(Chlor-2-pyrryl-methyl)-piperidin dargestellt werden. Da aber aus der Literatur[23] bekannt war, daß Pyrrol-2-aldehyd

23) M.A.KIRA, A.BRUCKNER-WILHELMS, F.RUFF u. J.BORSY, Acta chim.Acad.Sci.hung. 56, (2), 189 (1968)

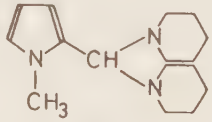
mit Piperidin zum Enamin 2-Piperidinomethylen-pyrrolenin (19) reagiert, konnte das entsprechende Aminal, das zur Spaltung zum gesuchten α-halogenierten Amin nötig war, nicht dargestellt werden.



19

Es sollte jedoch möglich sein, vom N-Methyl-pyrrol-2-aldehyd das Aminal darzustellen, da im Vergleich zum Pyrrol-2-aldehyd eine größere Konjugation des unverbundenen Elektronenpaares am Stickstoff mit den anderen π-Elektronen möglich ist. Die größere Konjugation wird wahrscheinlich durch die elektronenabgebende Wirkung der Methylgruppe bewirkt. Die Reaktivität der Carbonylgruppe im Pyrrol-2-aldehyd dagegen ist durch die Mesomerie mit dem Ring reduziert[24].

Es gelang mir nun, aus N-Methyl-pyrrol-2-aldehyd und Piperidin unter Eiskühlung und Reinigung des Produktes durch Chromatographie über eine basische Al_2O_3-Säule mit anschließender Destillation im Hochvakuum N-Methyl-2-α-(N,N'-dipiperidino)-methyl-pyrrol (20) darzustellen.



20

Die Identität von 20 wurde durch Analyse, IR- und NMR-Spektrum bewiesen. Im IR-Spektrum war im Bereich von 1700 cm^{-1}

24) A.R.KATRITZKY u. J.M.LAGOWSKI, The Principles of Heterocyclic Chemistry, Methuen & Co. Ltd., London 1967, Seite 112

(>,75 μ) keine Carbonylbande mehr zu sehen. Das NMR-Spektrum von 20 (Fig.9) zeigt bei δ = ca. 6,30 ppm (a) und bei δ = ca. 5,80 ppm (b+c) zwei Multipletts für die aromatischen Protonen des Pyrrol-Ringes. Die Signale der Protonen der N-CH_3-Gruppe (d) und des Protons (e) fallen bei δ = 3,67 ppm zufällig zusammen, wie aus Vergleichsspektren anderer Aminale entnommen werden konnte. Bei δ = ca. 2,37 ppm (f) und δ = ca. 1,43 ppm (g) erscheinen die Multipletts für die Protonen des Piperidinringes. Das Flächenverhältnis der Signale stimmt mit der theoretisch geforderten Protonenzahl überein (a+b+c: d+e:f:g = 2,9:4:8,2:12,2).

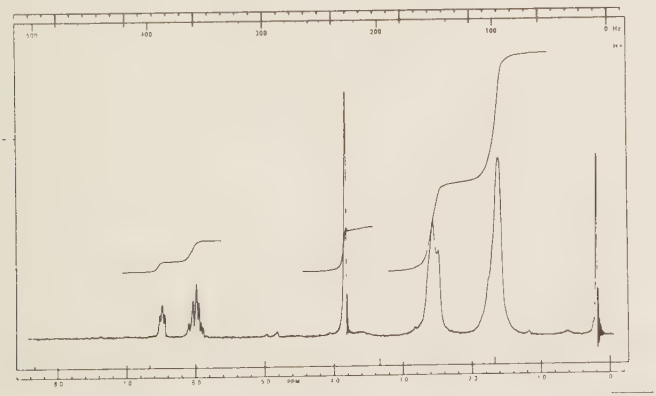
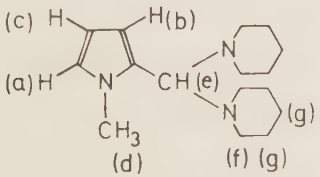


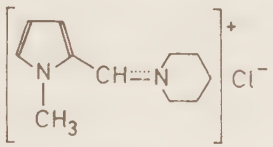
Fig. 9

NMR-Spektrum: N-Methyl-2-α-(N,N'-dipiperidino)-methyl-pyrrol (20) (in CCl_4)



Verschiebung in ppm gegen TMS als Standard		Signal für Protonenart	Zahl der Protonen aus der Fläche	
τ	δ		Ber.	Gef.
ca. 3,70	6,30	(a)		
ca. 4,20	5,80	(b+c)	3	2,9
6,33	3,67	(d+e)	4	4
ca. 6,73	2,37	(f)	8	8,2
ca. 8,57	1,43	(g)	12	12,2

20 ließ sich in absolutem Äther mit Acetylchlorid zum α-halogenierten Amin N-α-[Chlor-(1-methyl)-2-pyrryl-methyl]-piperidin (21) spalten.



21

Es resultierten farblose Kristalle, die sich aus absolutem Acetonitril unter Stickstoff umkristallisieren ließen. Das IR-Spektrum von 21 zeigt bei 1637 cm^{-1} (6,10 μ) die der C=N-Valenzschwingung zuzuordnende Bande, die auf Grund der Konjugation mit dem aromatischen Kern im Vergleich zu der kurz vor 6,00 μ auftretenden Bande einfacher Carbimmonium-salze[25] etwas zu größerer Wellenlänge verschoben ist.

Das UV-Spektrum von 21 (Fig.10) zeigt bei λ = 335 nm ein sehr intensives Maximum (log ε = 4,51) (Kurve A); das Maximum nahm im Laufe von drei Wochen durch Hydrolyse (Spuren von Wasser) des α-halogenierten Amins langsam ab (Kurve B,C);

25) L.KOCH, Dissertation Marburg 1959

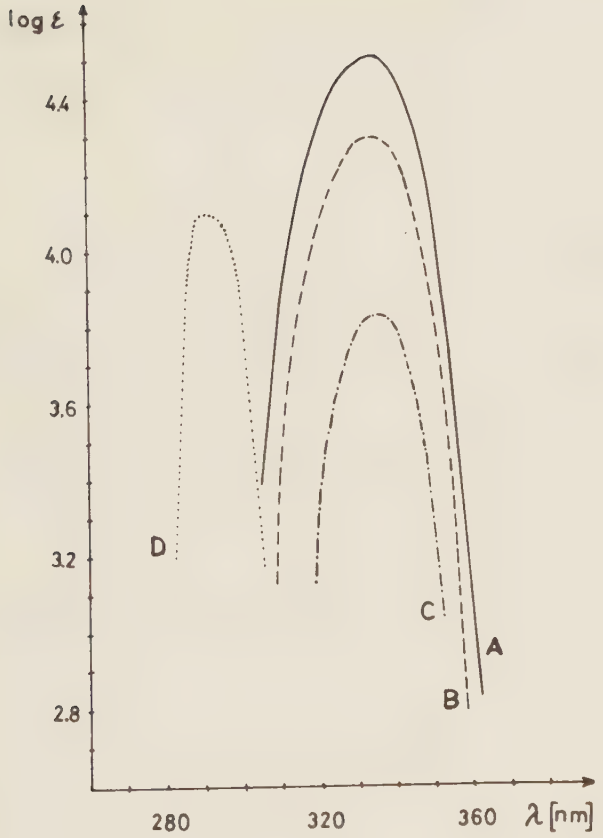


Fig. 10

UV-Spektrum A: N-α-[Chlor-(1-methyl)-2-pyrryl-methyl]-piperidin (21) in Acetonitril

" B: Dieselbe Lösung nach 4 Tagen

" C: " " " 3 Wochen

" D: " " " Verdünnen mit 50 % H_2O und nach ca. 3 Stunden

es trat nach Verdünnen mit 50 % Wasser bei λ = 286 nm (log ε = 4.13) ein neues Absorptionsmaximum für das Hydro-

lyseprodukt N-Methyl-pyrrol-2-aldehyd auf (Kurve D). Diese Kurve war mit einer zum Vergleich aufgenommenen von N-Methyl-pyrrol-2-aldehyd und in der Literatur[26] bereits beschriebenen identisch ($\log \varepsilon$ = 4.13 Acetonitril gefunden; $\log \varepsilon$ = 4.10 Äthanol Literatur).

d) Hydrolysekonstanten von 16, 18 und 21

Von den drei α-halogenierten Aminen 16, 18 und 21 wurden nun die Hydrolysegeschwindigkeiten in Abhängigkeit von der Wasserkonzentration bestimmt. Dabei ging ich analog wie bei den bereits auf S. 14 beschriebenen Messungen der α-halogenierten Amine 8, 10, 12 und 13 vor. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 zusammengefaßt.

Zur Deutung der unterschiedlichen Hydrolysegeschwindigkeiten und der UV-Spektren müssen wohl mehrere Gesichtspunkte berücksichtigt werden.

---

26) R.ANDRISANO u. G.PAPPALARDO, Gazz.chim.ital.85 (1955)

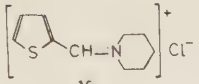
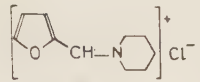
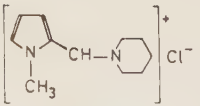
α-halogeniertes Amin	Verhältnis von Substanz : Wasser	Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten algebraisch $k_1 \cdot min$	Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten graphisch $k_1 \cdot min$	Absorptionsmaximum λ (in nm) max.		$\tau_{1/2}$
 16	1:10^4	$1{,}3 \cdot 10^{-3}$	$1{,}4 \cdot 10^{-3}$ (Fig.11)	315; 282	4.39;4.35	8,9 Stunden
	1:10^3	$7{,}4 \cdot 10^{-4}$	$6{,}3 \cdot 10^{-4}$ (Fig.12)			15,6 Stunden
 18	1:10^4	$1{,}4 \cdot 10^{-4}$	$1{,}4 \cdot 10^{-4}$ (Fig.13)	305	4.33	3,4 Tage
	1:10^3	$5{,}1 \cdot 10^{-5}$	$5{,}1 \cdot 10^{-5}$ (Fig.14)			9,4 Tage
 21	1:10^4	$5{,}5 \cdot 10^{-4}$	$5{,}0 \cdot 10^{-4}$ (Fig.15)	335	4.45	21 Stunden
	1:10^3	$9{,}1 \cdot 10^{-5}$	$9{,}2 \cdot 10^{-5}$ (Fig.16)			5,3 Tage

Tabelle 2

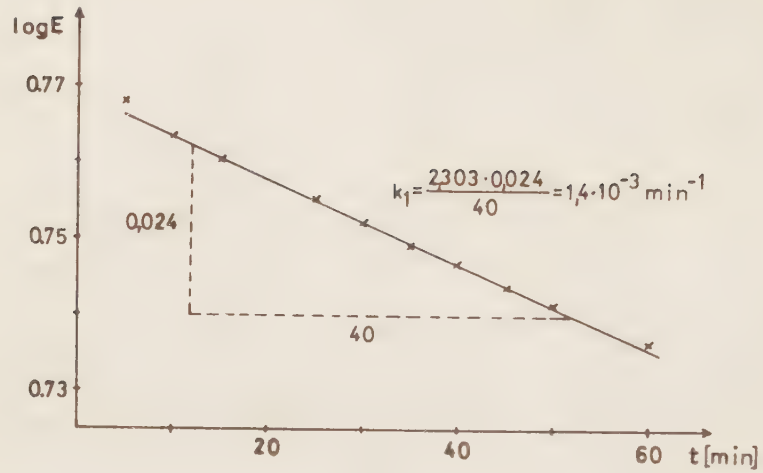


Fig. 11

Substanz 16: log E/t-Diagramm; Versuch 1

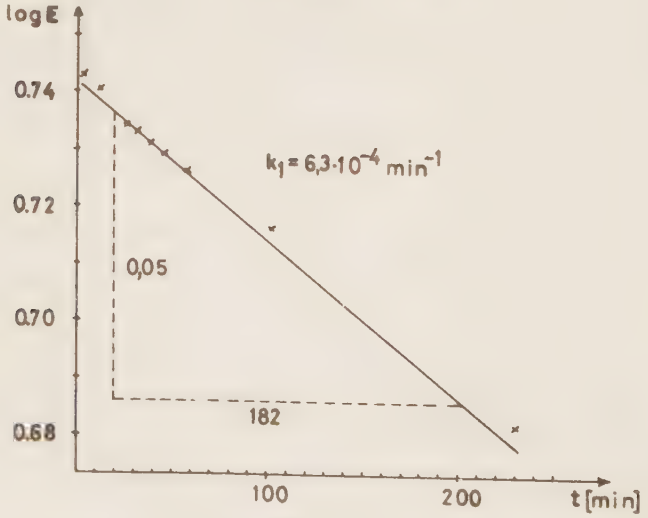


Fig. 12

Substanz 16: log E/t-Diagramm; Versuch 2

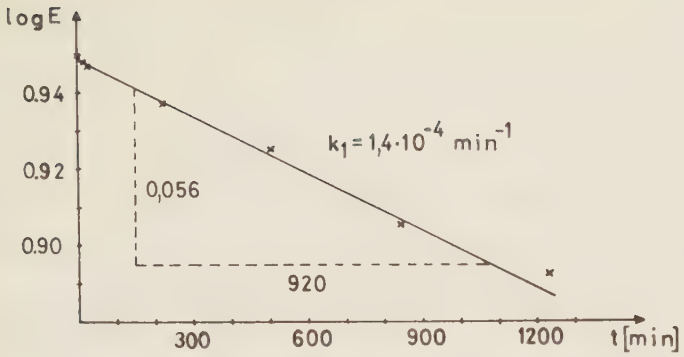


Fig. 13

Substanz 18: log E/t-Diagramm; Versuch 1

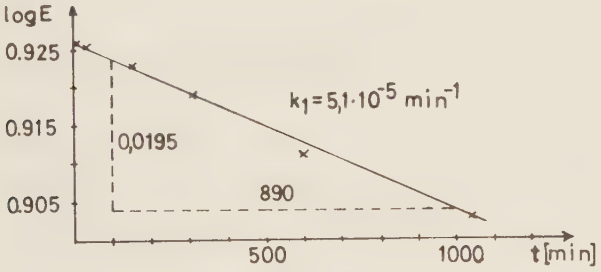


Fig. 14

Substanz 18: log E/t-Diagramm; Versuch 2

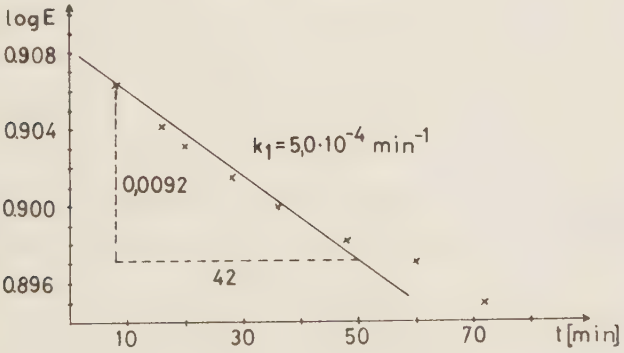


Fig. 15

Substanz 21: log E/t-Diagramm; Versuch 1

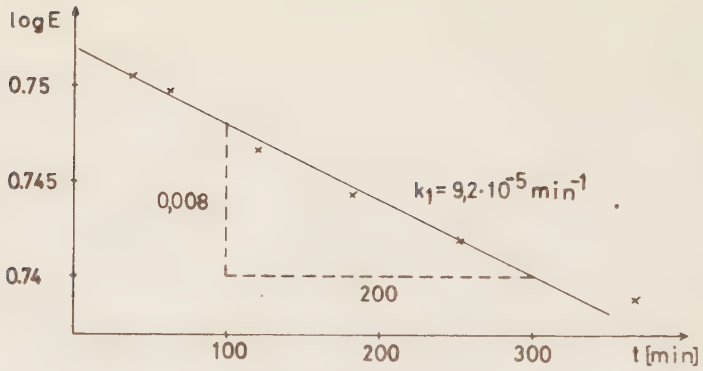


Fig. 16

Substanz 21: log E/t-Diagramm; Versuch 2

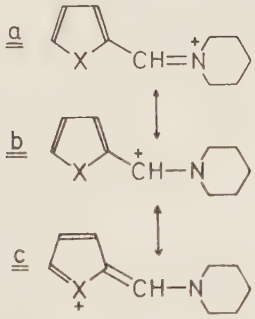
e) Diskussion der UV-Spektren und der Unterschiede in den Hydrolysekonstanten

Im Furan, Thiophen und Pyrrol hat jedes Heteroatom zwei Elektronen, die zur Konjugation mit den Elektronen der vier Ringkohlenstoffatome zur Verfügung stehen. Wenn die Elektronegativität des Heteroatoms sehr groß ist, dann ist sein 2p-Orbital relativ zu den Kohlenstoff-2p-Orbitalen "kontrahiert", es tritt nur geringe Konjugation ein [27]. Das ist beim Furan der Fall. Stickstoff ist weniger elektronegativ als Sauerstoff, so daß Pyrrol eine mittlere Stellung einnimmt. Beim Thiophen jedoch ist die Elektronegativität des Schwefels etwa dieselbe wie die des Kohlenstoffs[28]. Es scheint sogar, daß die beiden Elektronen des Schwefelatoms zwei pd_2-Hybrid-Orbitale besetzen,

27) A.WALSH, Quart.Rev.(chem.Soc.London) 2, 73 (1948)
28) "PAULING-Werte" nach A.L.ALLRED, J.inorg.nuclear Chem. 17, 215 (1961)

und dadurch die resultierende Konjugation mit den π-Elektronen des Kohlenstoffs sehr erleichtert wird[29]. Furan ist also am wenigsten aromatisch, die beiden anderen Ringe sind aromatischer und in dieser Hinsicht nicht wesentlich voneinander verschieden[30]. In allen diesen Fällen entsprechen also die elektronischen Strukturen denen im Benzol, und es überrascht nicht, daß diese Heterocyclen Benzol in vieler Hinsicht ähneln.

Die Hydrolysegeschwindigkeiten sollten, wenn man den Vergleich mit der Aromatizität des Benzols heranzieht, einen Gang derart zeigen, daß das Thiophen-Derivat am schnellsten hydrolysiert, die Pyrrol- und Furan-Verbindung langsamer, wobei das Furan-Derivat wiederum etwas langsamer hydrolysieren sollte als die Pyrrol-Verbindung. Ähnlich wie bei den para-substituierten Phenylverbindungen sind folgende Resonanzstrukturen denkbar:



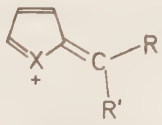
16 für X = S
18 " X = O
21 " X = NCH_3

Wenn man also den Anteil der Resonanzform c als Kriterium für die unterschiedliche Hydrolysegeschwindigkeit heranzieht (dadurch wird die positive Ladung am Kohlenstoffatom durch Mesomerie über das ganze Molekül verteilt und die Reaktivität

29) C.LONGUET-HIGGINS, Trans.Faraday Soc. 45, 173 (1949)
30) A.ALBERT, Chemie d. Heterocyclen, Vlg.Chemie Weinheim 1962, S.204

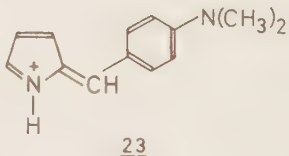
gegenüber nucleophilen Reagentien herabgesetzt), verliert das Thiophenderivat am meisten Resonanzenergie und sollte am instabilsten sein, was die Hydrolysemessung bestätigt. 18 hydrolysiert etwas langsamer als 21, was nach dem oben Gesagten plausibel erscheint.

Die mesomere Form c wird in der Literatur an mehreren Stellen formuliert: bei der Reaktion konjugierter Säuren von Aldehyden oder Ketonen mit Thiophen, Furan und Pyrrol wird als Zwischenstufe das Kation 22 angenommen[24].



22

Ist 22 durch Mesomerie stabilisiert, so wird es oft das Endprodukt der Reaktion. Bei der EHRLICH'schen Probe auf Pyrrole - Pyrrol, p-Dimethylamino-benzaldehyd und Salzsäure - treten stark gefärbte Verbindungen des Typs 23 auf.



23

Ein weiterer Hinweis auf den Anteil von Resonanzform c an der Grundstruktur geben die UV-Spektren. Es ist bekannt[31], daß z.B. die von Thiophenderivaten, die in 2-Stellung -I-M-Substituenten tragen, zwei sich fast überlappende, sehr

31) S.GRONOWITZ, Ark.Kemi 13, 239 (1958)

intensive Banden haben, die beide - je nach zunehmender Konjugationsstärke des Substituenten - nach längeren Wellenlängen hin verschoben sind.

U.EISNER und P.H.GORE[32] untersuchten UV-Spektren von substituierten Pyrrol-Derivaten. Wenn der Pyrrol-Kern durch -M-Substituenten substituiert ist, tritt eine neue intensive Bande zwischen λ= 250 - 270 nm, um 20 - 30 nm bathochrom verschoben zu der Bande bei $\lambda_{max.}$ = 240 nm des unsubstituierten Pyrrols, auf. Die Energie für den Elektronenübergang nimmt ab, d.h. $\lambda_{max.}$ wird mit zunehmender Konjugationsfähigkeit der Substituenten nach längeren Wellenlängen hin verschoben.

Die relativen Konjugationsfähigkeiten von Pyrrol-, Furan- und Benzol-Kernen lassen sich vergleichen, indem man die $\lambda_{max.}$-Werte der K-Banden in z.B. 2-Ar·CH:CH·COMe-Derivaten betrachtet: sie liegen in der Reihenfolge 2-Pyrryl ($\lambda_{max.}$ = 352 nm)[32] > 2-Furyl ($\lambda_{max.}$ = 310 nm)[33] > Phenyl ($\lambda_{max.}$ = 285 nm)[34].

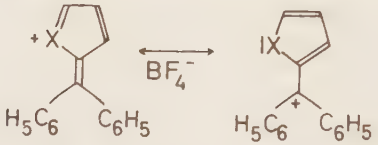
Analog ist die Reihenfolge in der entsprechenden Serie von 2-Ar-CH$\overset{\oplus}{=}$N⟨⟩ : 2-Pyrryl ($\lambda_{max.}$ = 335 nm) > 2-Thienyl ($\lambda_{max.}$ = 315 nm) > 2-Furyl ($\lambda_{max.}$ = 305 nm) > Phenyl ($\lambda_{max.}$ = 275 nm).

Ein weiterer Hinweis auf die Beteiligung von $\underline{c}$ an der Grundstruktur ergibt sich aus den Untersuchungen von K.HAFNER und K.PFEIFFER[35]. Sie stellten Heterofulvenium-salze mit

---

32) U.EISNER u. P.H.GORE, J.chem.Soc.(London) 922 (1958)
33) E.C.HUGHES u. J.R.JOHNSON, J.Amer.chem.Soc.53, 737 (1931)
34) A.BRAUDE, Annu.Rep.Progr.Chem. 42, 105 (1945)
35) K.HAFNER u. K.PFEIFFER, Tetrahedron Letters (London) 40, 4311 (1968)

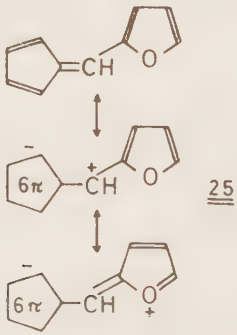
X = NH,S,O her und gaben qualitativ an, daß die Hydrolyse- und



24

Autoxidationsempfindlichkeit in der Reihenfolge X = NH>S>O zunimmt. Diese Reihenfolge steht zu der von mir gefundenen im Gegensatz; wahrscheinlich lassen sich die beiden Substanzklassen aber nicht miteinander vergleichen, da durch die beiden Phenylringe die Konjugationsverhältnisse vollkommen verändert werden.

C.H.SCHMIDT[36,37] beschreibt die Darstellung von 6-Furyl-(2)-fulven (25), dessen UV-Spektrum ein Maximum bei λ = 345 nm (log ε = 4.45) hat. Folgende mesomere Grenzzustände sind dabei denkbar:



25

Die bathochrome Verschiebung der λ max.-Werte der Verbindungen 16, 18 und 21 im Vergleich zum entsprechenden

36) C.H.SCHMIDT, Chem.Ber. 90, 1352 (1957)
37) P.L.PAUSON, Non Benzenoid Aromatic Compounds, Interscience Publ., New York u. Interscience Publ.Ltd.London 1959, S.110

Aldehyd (Tabelle 3) könnte also ein Hinweis auf das Vorhandensein von Strukturen vom Typ c (S.35) sein.

Tabelle 3: Vergleichende Zusammenstellung der UV-Spektren der Aldehyde und entsprechenden α-halogenierten Amine

Verbindung	$\lambda_{max.}$ (in nm)	$\Delta\lambda_{max.}$ (in nm)	log ε
Thiophen-2-aldehyd	259,284	31	4.00,3.84
α-halog. Amin 16	282,315		4.35,4.39
Furfural	270	35	4.17
α-halog. Amin 18	305		4.25
N-Methyl-pyrrol-2-aldehyd	286	49	4.14
α-halog. Amin 21	335		4.51

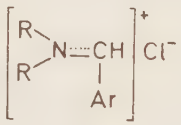
Die Lagen der Absorptionsmaxima sind also erklärlich. Da der Stickstoff am leichtesten die positive Ladung übernehmen kann, ist die Absorption bei $\lambda_{max.}$ = 335 nm (49 nm bathochrom zu $\lambda_{max.}$ Aldehyd verschoben) verständlich. Das bei den parasubstituierten Phenylverbindungen über den Einfluß von Schwefel und Sauerstoff auf die Wellenlängenverschiebung des Absorptionsmaximums Gesagte gilt auch hier: 16 absorbiert bei $\lambda_{max.}$ = 315 nm, 18 bei $\lambda_{max.}$ = 305 nm.

II. Umsetzung verschiedener α-halogenierter Amine mit Grignardverbindungen

1) Mit Benzyl-magnesium-chlorid

Eine gute Methode, um an den Aminostickstoff eine Alkylgruppe zu bringen, die um ein Kohlenstoffatom länger ist

als die des Grignard-Reagenzes, ist die Umsetzung der α-halogenierten Amine mit magnesiumorganischen Verbindungen. Wenn man dabei von aromatisch substituierten α-halogenierten Aminen des Typs 26 ausgeht und diese mit aliphatischen Magnesium-



26

halogeniden umsetzt, so gelangt man zu pharmazeutisch interessanten tertiären Aminophenylalkanen. Wie H.HAURY[38] beschrieb, haben 1-Amino-1-phenyl-alkane pressorische Wirkungen, d.h. sie bewirken eine Erhöhung des Blutdrucks bei milder Atmungsanregung. Die Übergänge der Wirkungen der oben genannten Stoffe zur motorischen Stimulierung der 2-Amino-1-phenyl-alkane[39] sind fließend.

Es gibt auch andere Wege, um zu den 1-Amino-phenyl-alkanen zu gelangen. So hat CHRISTIAEN[40] festgestellt, daß 1-Amino-phenyl-acetonitrile mit Grignardverbindungen oft nicht unter Bildung von Ketonen reagieren, sondern daß die Nitrilgruppe durch den Alkylrest des Alkylmagnesiumhalogenids substituiert wird. NOMURA, YAMAMOTO und ODA[41] fanden, daß die Spaltung von Bis-diäthylamino-methan mit aromatischen Grignard-Reagentien gemischte aliphatisch-aromatische, tertiäre Amine ergaben.

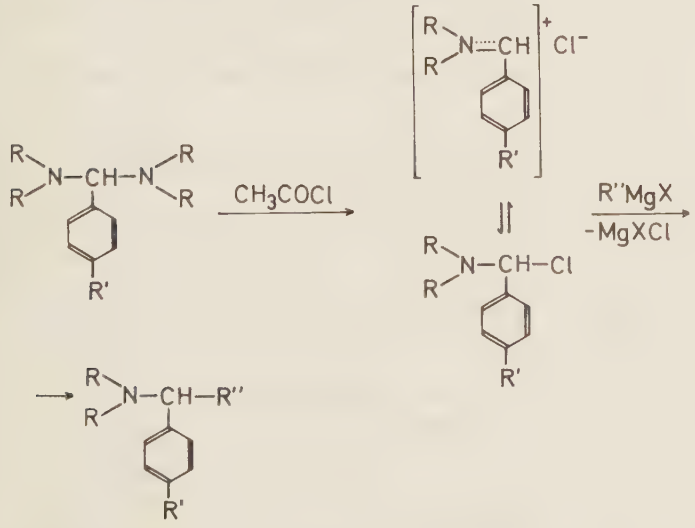
---

38) H.HAURY, Arch.Pharmaz. 295, 728 (1962)
39) R.KADATZ u. E.PÖTZSCH, Arzneimittel-Forsch. 7, 344 (1957)
40) A.CHRISTIAEN, Bull.Soc.chim.Belgique 33, 483 (1924)
41) M.NOMURA, K.YAMAMOTO u. R.ODA, J.chem.Soc.Japan, ind.Chem.Sect. 57, 219 (1954)

Setzt man für diese Reaktion aromatische N,N-Acetale und aliphatische Grignard-Reagentien ein, so würde man ebenfalls zu 1-Amino-1-phenyl-alkanen gelangen. Diese Umsetzung erinnert an die Spaltung von Alkyl-(dialkylamino-methyl)-äthern, sogenannten N,O-Acetalen, mit Grignard-Reagentien, bei denen man ebenfalls zu ähnlichen tertiären Aminen gelangt[42,43].

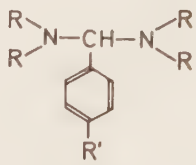
Die von H.BÖHME und Mitarbeitern[6] beschriebenen Umsetzungen von aliphatischen α-halogenierten Aminen mit verschiedenen Grignard-Reagentien wurden auf aromatische α-halogenierte Amine ausgedehnt, um zu möglicherweise pharmazeutisch interessanten Verbindungen zu gelangen.

Nach dem allgemeinen Reaktionsschema wurden verschiedene, noch nicht beschriebene Aminale, α-halogenierte Amine und daraus tertiäre Amine hergestellt.

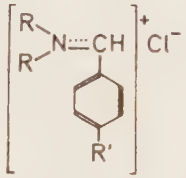


42) G.M.ROBINSON u. R.ROBINSON, J.chem.Soc.(London) 123, 532 (1923)
43) A.T.STEWART, Jr., u. C.R.HAUSER, J.Amer.chem.Soc.77, 1098 (1955)

In Tabelle 4 sind die eingesetzten Aminale und α-halogenierten Amine aufgeführt; Tabelle 5 zeigt die aus den α-halogenierten Aminen mit Benzyl-magnesium-chlorid dargestellten tertiären Amine.



27—30

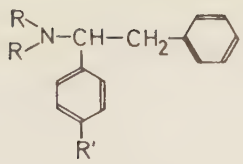


31—34

Nr.	R	R'	
27	CH_3	H	N,N,N',N'-Tetramethylamino-phenyl-methan[44]
31			α-(Chlor-benzyl)-dimethylamin[4]
28	CH_3	CH_3	N,N,N',N'-Tetramethylamino-(4-methyl-phenyl)-methan
32			N-α-(Chlor-4-methyl-benzyl)-dimethyl-amin
29	⬡	$CH(CH_3)_2$	N,N'-Dipiperidino-(4-isopropyl-phenyl)-methan
33			N-α-(Chlor-4-isopropyl-benzyl)-piperidin
30	⬡	CH_3	N,N'-Dipiperidino-(4-methyl-phenyl)-methan
34			N-α-(Chlor-4-methyl-benzyl)-piperidin

Tabelle 4

44) S.V.LIEBERMANN, J.Amer.chem.Soc.77, 1114 (1955)



35—38

Nr.	R	R'	
35	CH_3	H	N,N-Dimethyl-1,2-diphenyl-äthylamin
36	CH_3	CH_3	N,N-Dimethyl-1-(4'-methyl-phenyl)-2-phenyl-äthylamin
37		$CH(CH_3)_2$	N-1-(4'-Isopropyl-phenyl)-2-phenyl-äthyl-piperidin
38		CH_3	N-1-(4'-Methyl-phenyl)-2-phenyl-äthyl-piperidin

Tabelle 5

Die Verbindungen 35 und 38 wurden bereits von GOODSON und CHRISTOPHER[45] auf anderem Wege hergestellt; sie setzten α-Dimethylamino-phenylacetonitril mit Benzyl-magnesium-chlorid um und erhielten in 82-proz. Ausbeute 35; auf dem analogen Wege gewannen sie 38 in 41-proz. Ausbeute. Die Ausbeuten auf dem Wege über die α-halogenierten Amine betrugen für 35 71 %, für 38 62 %.

45) L.H.GOODSON u. H.CHRISTOPHER, J.Amer.chem.Soc. 72, 358 (1950)

Die Basen 35 bis 38 wurden jeweils über die Hydrochloride gereinigt. Dieser Umweg war nötig, da durch Spuren von Feuchtigkeit das α-halogenierte Amin zu Aldehyd und Aminhydrochlorid hydrolysiert, und eine Reinigung des mit Aldehyd verunreinigten Rohproduktes durch Destillation zu Ausbeuteverlusten führte.

Die Konstitution der Verbindungen 35 bis 38 wurde durch Analysen und NMR-Spektren gesichert. Die NMR-Spektren sind in meiner Diplomarbeit[14] abgebildet. Als repräsentatives Beispiel für diese Stoffklasse sei hier das NMR-Spektrum (Fig.17) von (37) gezeigt: es zeigt bei δ = ca. 7,00 ppm ein Multiplett für die 9 Phenylprotonen (a) der beiden Ringe. Es folgt ein Multiplett, das sich von δ = 2,60 ppm bis δ = 3,60 ppm erstreckt und dessen Flächenintegral 4 Protonen (b+c+d) anzeigt; bei δ = ca. 2,35 ppm erscheint ein Multiplett für die 4 Protonen (e) der dem Stickstoff benachbarten beiden CH_2-Gruppen im Piperidinring. Bei δ = 1,42 ppm und bei δ =ca. 1,18 ppm (Dublett) sind schließlich drei Signale, deren Flächen 12 Protonen entsprechen und die den 6 Protonen (f) dreier Methylengruppen des Piperidins sowie den 6 Protonen (g) der beiden CH_3-Gruppen der Isopropyl-gruppe, die durch Proton (d) zu einem Dublett aufgespalten werden, zuzuordnen sind.

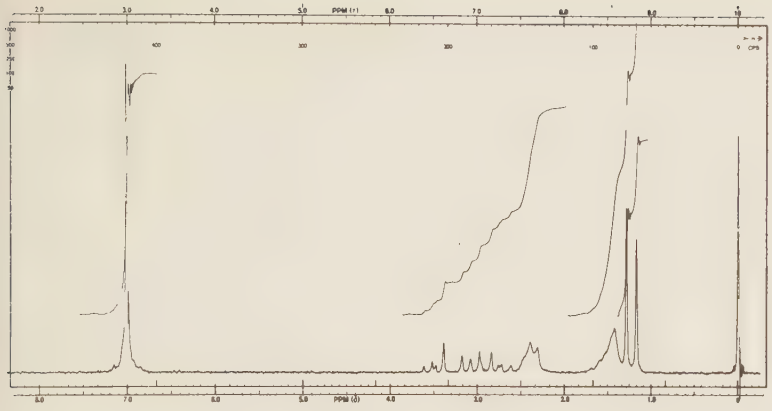
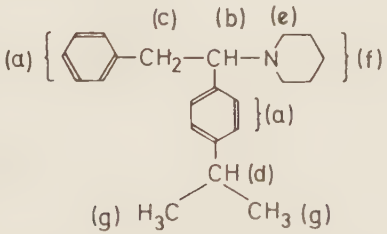


Fig. 17

NMR-Spektrum von: N-1-(4'-Isopropyl-phenyl)-2-phenyl-äthylpiperidin (37) (in CCl_4)

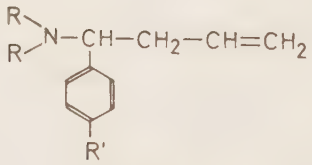


Verschiebung in ppm gegen TMS als Standard		Signal für Protonenart	Zahl der Protonen aus der Fläche	
τ	δ		Ber.	Gef.
ca. 3,00	7,00	(a)	9	9
ca. 6,90	3,10	(b+c+d)	4	3,9
ca. 7,65	2,35	(e)	4	3,9
ca. 8,58	1,42	(f)	6	} 11,9
ca. 8,82	1,18	(g)	6	

2) Mit Allyl-magnesium-bromid

Eine gute Methode, um γ,δ-ungesättigte Amine herzustellen, ist die Umsetzung von α-halogenierten Aminen mit Allyl-magnesium-bromid[46]. Ich versuchte die von mir dargestellten, aromatisch substituierten α-halogenierten Amine einzusetzen. Dabei ging ich wegen der großen Reaktionsfähigkeit des allylständigen Halogens (Bildung von Diallyl) so vor, daß zu einer Suspension von α-halogeniertem Amin und Magnesiumpulver im Überschuß in absolutem Äther oder THF das ebenfalls in absolutem Äther oder THF gelöste Allylbromid langsam zugetropft wurde. Die gebildete Grignardverbindung sollte sich dann sofort mit α-halogeniertem Amin umsetzen können.

In Tabelle 6 sind die Verbindungen angeführt, die nach dieser Methode hergestellt wurden.



39–42

46) M.HAAKE, Dissertation Marburg 1966

ω-halogeniertes Amin, Nummer	R	R'	Amin	Ausbeute %
32	CH_3	CH_3	1-Dimethylamino-1-(4'-methyl-phenyl)-3-buten (39)	35
33		$CH(CH_3)_2$	1-Piperidino-1-(4'-isopropyl-phenyl)-3-buten (40)	58
34		CH_3	1-Piperidino-1 (4'-methyl-phenyl)-3-buten (41)	17
13		H	1-Piperidino-1-phenyl-3-buten (42)	20

Tabelle 6

Als Beispiel für die NMR-Spektren dieser Verbindungen sei das Spektrum von 41 (Fig.18) angeführt. Es zeigt bei δ =ca.7,05 ppm ein Multiplett für die 4 aromatischen Protonen (a). Es folgen drei Multipletts für die drei olefinischen Protonen, und zwar bei δ = ca. 5,60 ppm für Proton (b), bei δ = ca. 4,97 ppm für Proton (c) und bei δ = ca. 4,75 ppm für Proton (d). Das Proton (e) wird zu einem Multiplett aufgespalten, das sich von δ = ca. 3,40 ppm bis δ = ca. 3,18 ppm erstreckt und dessen Integral einem Proton entspricht. Die 4 Protonen (g) der α,α'-ständigen CH_2-Gruppen des Piperidinringes finden sich in einem Multiplett, das sich von δ = 3,00 ppm bis δ = 2,10 ppm erstreckt. Sie liegen etwa in der Gegend von δ = 2,30 ppm bis δ = 2,50 ppm. Bei δ = 2,30 ppm erkennt man sehr gut das scharfe Signal für die

3 Protonen (h) der para-ständigen CH_3-Gruppe des Phenylringes. Außerdem muß in diesem Multiplett noch die der olefinischen Doppelbindung benachbarte CH_2-Gruppe (f) enthalten sein. Das Flächenintegral für den Bereich δ = 3,00 ppm bis δ = 2,10 ppm entspricht genau den eben beschriebenen 9 Protonen. Die restlichen 6 Protonen (i) der drei CH_2-Gruppen des Piperidinringes finden sich in dem sehr breiten Signal bei δ = ca. 1,40 ppm.

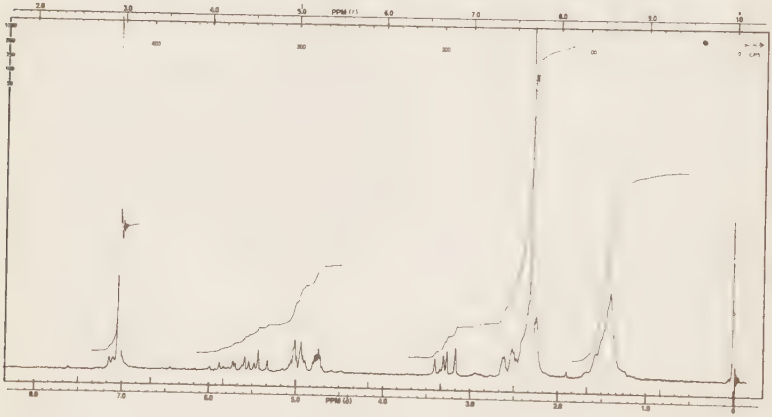
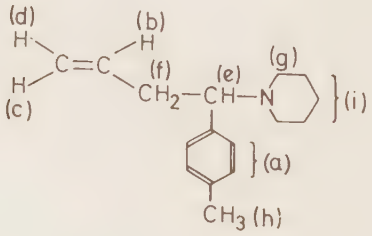


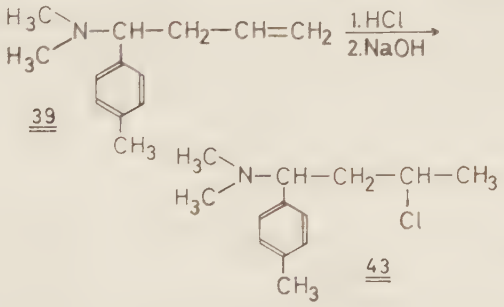
Fig. 18

NMR-Spektrum von: 1-Piperidino-1-(4'-methyl-phenyl)-3-buten (41) (in CCl_4)



Verschiebung in ppm gegen TMS als Standard		Signal für Protonenart	Zahl der Protonen aus der Fläche	
τ	δ		Ber.	Gef.
ca. 2,95	7,05	(a)	4	4
ca. 4,40	5,60	(b)		
ca. 5,03	4,97	(c)	3	2,9
ca. 5,25	4,75	(d)		
ca. 6,71	3,29	(e)	1	1
ca. 7,50	2,50	(f+g+h)	9	8,9
ca. 8,60	1,40	(i)	6	6

An einem Beispiel habe ich noch die Anlagerung von Chlorwasserstoff an die olefinische Doppelbindung durchgeführt; 39 konnte in salzsaurer, wäßriger Lösung in 1-Dimethylamino-1-(4'-methyl-phenyl)-3-chlor-butan (43) übergeführt werden.



Die Konstitution von 43 wurde durch Analyse und IR-Spektrum gesichert. Das IR-Spektrum von 39 (Fig.19, oberes Spektrum) zeigt bei 1625 cm^{-1} (6,16 μ) eine Bande, die der olefinischen C=C-Doppelbindung zuzuordnen ist, bei 3060 cm^{-1} (3,27 μ) tritt die für die endständige olefinische CH_2-Gruppe typische Bande der CH-Valenzschwingung auf[47]. Beide sind erwartungsgemäß

47) A.D.CROSS, Practical Infrared Spectroscopy, London 1960, S. 58

verschwunden (Fig.19, unteres Spektrum), nachdem an die Doppelbindung Chlorwasserstoff zum γ-halogenierten Amin 43 angelagert wurde.

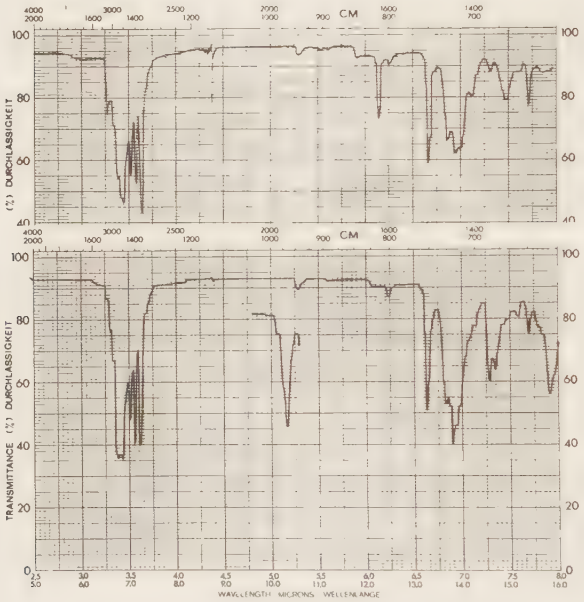


Fig. 19

Oberes IR-Spektrum: 1-Dimethylamino-1-(4'-methyl-phenyl)-3-buten (39)

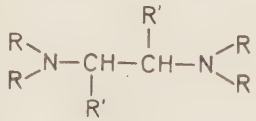
Unteres IR-Spektrum: 1-Dimethylamino-1-(4'-methyl-phenyl)-3-chlor-butan (43)

(beide als Film)

3) "Dimerisierung" von α-halogenierten Aminen

Die Ausbeuten an den gewünschten ungesättigten Aminen 39, 41 und 42 betrugen nur 35 %, 17 % bzw. 20 %. Bei der Destillation blieben im Kolben braune, feste, stickstoffhaltige Massen

zurück. Diese wurden mit Ligroin ausgekocht, filtriert und stehengelassen. Nach dem Erkalten fielen farblose Kristalle in Form von kleinen spitzen Nädelchen aus. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Ligroin wurden von ihnen Analysen, NMR-Spektren[14] und die Molekulargewichte bestimmt. In Tabelle 7 sind die isolierten Verbindungen aufgeführt.



44—46

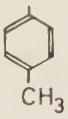
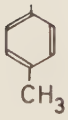
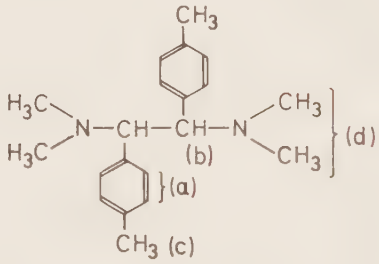
R	R'		Ausbeute %	MG Ber.	MG Gef.	Schmp °C
CH_3		N,N,N',N'-Tetramethyl-1,2-(4',4''-dimethyldiphenyl)-äthylendiamin (44)	32	296,46	294,26	168–169
		1,2-Diphenyl-1,2-dipiperidinoäthan (45)	49	348,54	349,72	180–181
		1,2-(4',4''-Dimethyl-diphenyl)-1,2-dipiperidinoäthan (46)	25	376,59	344,7	201–202

Tabelle 7

Das NMR-Spektrum von 44 (Fig.20) sei als Beispiel hier aufgeführt: es zeigt bei δ = 7,03 ppm ein Singulett für die 8 aromatischen Protonen (a). Es folgt bei δ = 3,93 ppm ein Singulett

für die beiden Protonen (b). Bei δ = 2,33 ppm erscheint ein scharfes Signal für die 6 Protonen (c) der beiden para-ständigen CH_3-Gruppen und bei δ = 1,92 ppm ein Singulett für die 12 Protonen (d) der 4 N-CH_3-Gruppen. Das Flächenverhältnis der Signale stimmt mit der theoretisch geforderten Protonenzahl überein (a:b:c:d = 8,2:2:6,2:12).



Verschiebung in ppm gegen TMS als Standard		Signal für Protonenart	Zahl der Protonen aus der Fläche	
τ	δ		Ber.	Gef.
2,97	7,03	(a)	8	8,2
6,07	3,93	(b)	2	2
7,67	2,33	(c)	6	6,2
8,08	1,92	(d)	12	12

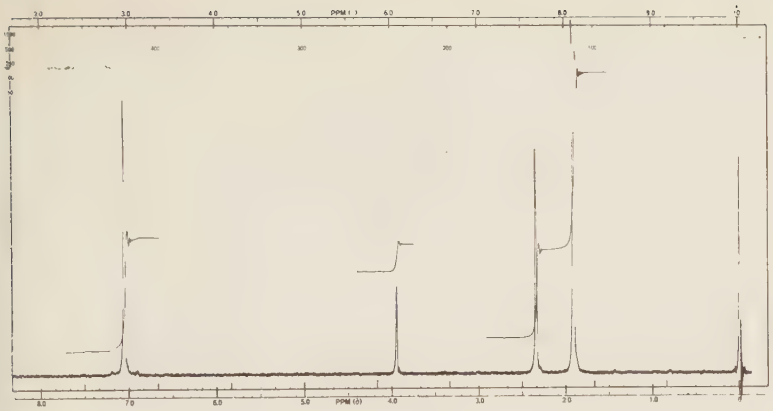


Fig. 20

NMR-Spektrum von: N,N,N',N'-Tetramethyl-1,2-(4',4''-dimethyl-diphenyl)-äthylendiamin (44) (in CCl_4)

a) Diskussion des Reaktionsmechanismus

Man kann verschiedene Vermutungen über den Reaktionsmechanismus bei dieser "Dimerisierungsreaktion" anstellen. Eine Möglichkeit wäre der Verlauf nach einer Art WURTZ-FITTIG-Reaktion. Im vorliegenden Fall könnte man auch einen Radikal-Mechanismus postulieren (vgl. dazu Lit.[48]).

(1) $2\ RX + Mg \longrightarrow MgX_2 + R_2$

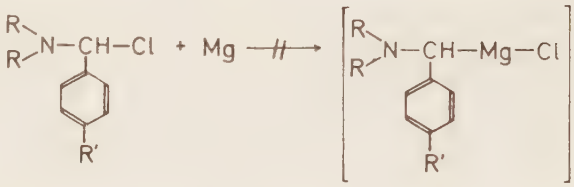
(2) $MgX_2 + Mg \longrightarrow 2\ \cdot MgX$

(3) $RX + \cdot MgX \longrightarrow MgX_2 + R\cdot$

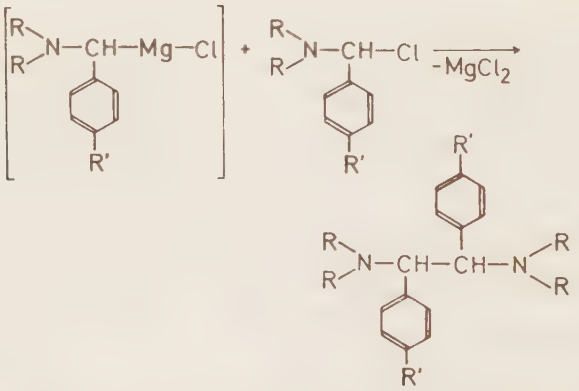
(4) $R\cdot + \cdot MgX \longrightarrow RMgX$

48) M.S.KHARASCH u. O.REINMUTH, Grignard Reactions of Nonmetallic Substances, New York Prentice-Hall, Inc., 1954, S. 58-66

Ebenso denkbar wäre eine Reaktion über eine Grignardierung des α-halogenierten Amins:



Diese Grignard-Verbindung könnte sich dann mit noch unverändertem α-halogenierten Amin zu 44, 45 bzw. 46 umsetzen und so als Konkurrenzreaktion zu den eigentlich erwünschten Reaktionen die Ausbeute an 39, 42 bzw. 41 wie oben beschrieben verringern.



Zwar tritt unter den normalerweise angewendeten Bedingungen bei der Grignard-Darstellung (mit Ausnahme bei den Allylhalogeniden) nur eine sehr minimale Reaktion zwischen Alkylhalogenid und seiner eigenen Grignard-Verbindung ein. In diesem Fall aber - mehrstündiges Rühren bei der Siedetemperatur von Äther - wäre es durchaus denkbar[48]. Um Hinweise auf den Mechanismus zu bekommen, wurden folgende Versuche unternommen:

b) Versuch einer Grignardierung eines α-halogenierten Amins:

In der Literatur ist von RUNGE, TAEGER und Mitarbeitern[49] die Grignardierung von Chlordimethyläther beschrieben worden. Die Reaktionsfähigkeit des Halogens durch die Nachbarschaft des α-ständigen Sauerstoffatoms ist in den α-Halogen-Äthern erhöht. Das Halogen wird als Anion leicht abgespalten, da das zurückbleibende Oniumion durch die Fähigkeit des Sauerstoffs, Elektronen zu liefern, mesomeriestabilisiert ist. Durch die Wahl eines geeigneten Lösungsmittels gelang es den Autoren, in Methylal den Chlordimethyläther zu grignardieren.

Auch bei den α-halogenierten Aminen sollte es gelingen - und damit wäre die Möglichkeit gegeben, den oben angenommenen Reaktionsmechanismus zu prüfen - durch die Wahl eines geeigneten Lösungsmittels, das sowohl die Grignard-Verbindung zu solvatisieren als auch das α-halogenierte Amin zu lösen vermag, eine Grignard-Verbindung darzustellen. Denn das Halogenatom in den α-halogenierten Aminen ist noch reaktiver als in den α-halogenierten Äthern, weil sich das mesomeriestabilisierte Oniumion leichter ausbilden kann.

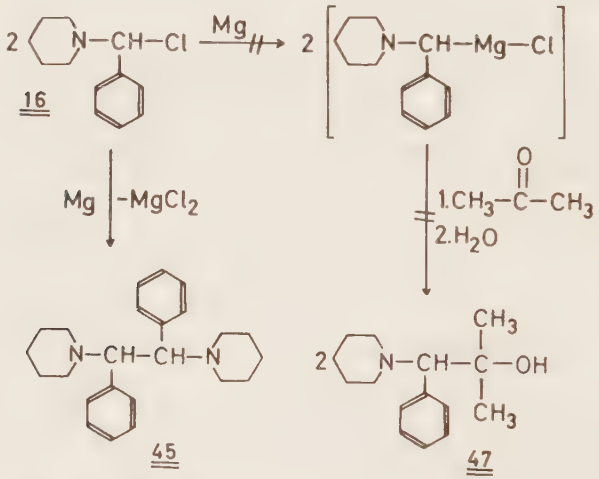
c) Umsetzung von N-α-(Chlor-benzyl)-piperidin mit Magnesium in Gegenwart von Aceton:

Es wurde deshalb N-α-(Chlor-benzyl)-piperidin (13) in drei Versuchen in verschiedenen Lösungsmitteln (Methylal, THF und Äther) mit gut angeätztem Magnesium-Pulver in Gegenwart von

---

49) F.RUNGE, E.TAEGER, C.FIEDLER u. E.KAHLERT, J.prakt.Chem. 19, 37 (1963)
E.TAEGER, CHR.FIEDLER, A.CHIARI u. N.P.BERNDT, J.prakt. Chem. 28, 1 (1965)
E.TAEGER, E.KAHLERT u. H.WALTER, J.prakt.Chem.28, 13 (1965)

Aceton umgesetzt. Bei -5° bis -10° C wurde dann zehn Stunden und dann weitere zehn Stunden bei der Siedetemperatur des jeweiligen Lösungsmittels gerührt. Wenn dabei das α-halogenierte Amin grignardiert werden würde, sollte es sich sofort an das Aceton anlagern und durch anschließende Hydrolyse müßte ein tertiärer ß-Aminoalkohol (71) entstehen:



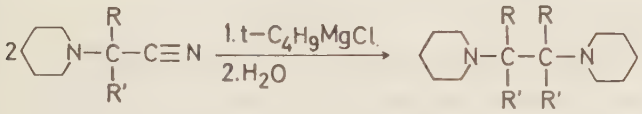
In allen Fällen konnte aber nur das oben genannte Dimere isoliert werden (bewiesen durch Analyse und Mischschmelzpunkt).

In vier weiteren Versuchen wurden N-Chlormethyl-morpholin und N-Chlormethyl-n-dibutylamin mit Magnesium-Pulver und Aceton in jeweils Methylal und THF als Lösungsmittel zuerst bei -5° C und dann bei Siedetemperatur des jeweiligen Lösungsmittels gerührt. Es konnten dabei weder die aus einer Grignard-Verbindung sich ableitenden Produkte noch die einer Dimerisierung nachgewiesen werden. Lediglich die Hydrolyseprodukte Morpholin-hydrochlorid und Di-n-butylamin-hydrochlorid konnten

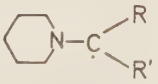
isoliert werden.

Daraus ist zu schließen, daß die "Dimerisierungsreaktion" der α-halogenierten Amine nach einem anderen Mechanismus als über die Grignardierung verlaufen dürfte; denn die Grignard-Verbindung konnte weder isoliert noch mit Carbonylverbindungen als Reaktionspartner indirekt nachgewiesen werden.

Kürzlich beschrieben H.THIES, H.SCHÖNENBERGER und P.K.QASBA[50] bei der Umsetzung von α-Aminonitrilen mit t-Butyl-magnesium-chlorid oder Natrium einen "dimerisierenden Austausch":



48



49

Dabei formulierten sie Radikale vom Typ 49, die dann zu 48 dimerisieren. Die Radikale sollen dabei, bewirkt durch Resonanzstabilisierung, relativ langlebig sein.

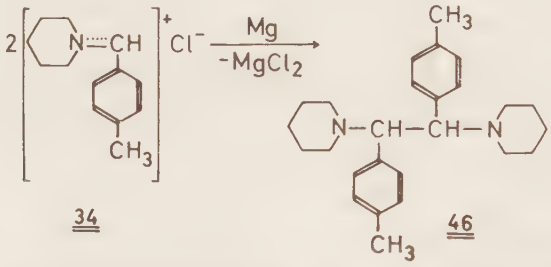
d) Umsetzung von N-α-(Chlor-4-methyl-benzyl)-piperidin (34) mit Magnesium-Pulver:

Nach dem oben Gesagten kann man annehmen, daß sich die Dimerisierungsprodukte der α-halogenierten Amine auch dann bilden werden, wenn man das α-halogenierte Amin alleine mit

---

50) H.THIES, H.SCHÖNENBERGER u. P.K.QASBA, Arch.Pharmaz. 302, 30 (1969); 302, 610 (1969); 302, 897 (1969)

Magnesiumpulver in Äther oder THF rührt. Deshalb wurde 34 nur mit Magnesiumpulver mehrere Stunden bei etwa 40° in THF gerührt. Es trat auch hierbei die Dimerisierung zu 46 ein. Die Identität von 46 wurde durch Analyse, NMR-Spektrum und Mischschmelzpunkt nachgewiesen.

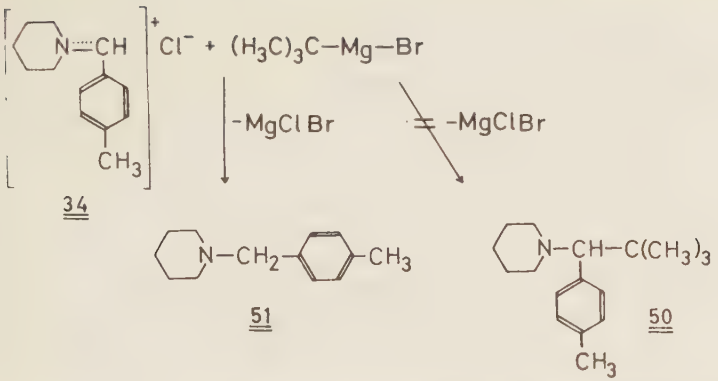


34 46

Die Dimerisierungsreaktion der α-halogenierten Amine beruht also nach den von mir gemachten Versuchen wahrscheinlich auf einer Radikalreaktion an der Oberfläche des Magnesiummetalls.

4) Mit t-Butyl-magnesium-bromid:

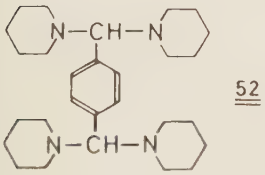
Bei der Umsetzung von N-α-(Chlor-4-methyl-benzyl)-piperidin (34) mit t-Butyl-magnesium-bromid trat nicht die gewünschte Reaktion zu 50 ein, sondern es wurde eine Base in 36-proz. Ausbeute erhalten, die im Hochvakuum bei 53° C siedete. Die Struktur von 51 wurde durch NMR-Spektrum[14] und Analyse gesichert. Die Reduktion von 34 zu 51 erfolgt vielleicht durch eine Hydridverschiebung. Der cyclische Übergangszustand ist aus sterischen Gründen wegen der voluminösen Gruppe des



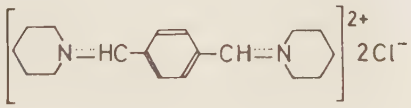
Grignard-Reagenzes nicht möglich. Statt des t-Butylrestes wird ein kleineres Hydridion übertragen, wodurch das α-halogenierte Amin zu 51 reduziert wird. Ein solches Reaktionsverhalten ist bei den α-halogenierten Aminen bisher nicht beobachtet worden.

5) Ein bifunktionelles α-halogeniertes Amin:

Aus Terephthalaldehyd und Piperidin wurde das bifunktionelle Aminal 52 dargestellt, das durch Spaltung mit zwei Äquivalenten Acetylchlorid in absolutem Äther in ein bifunktionelles α-halogeniertes Amin 53 übergeführt werden konnte.

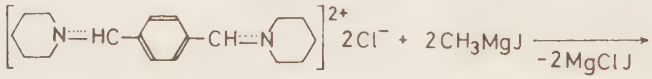


52

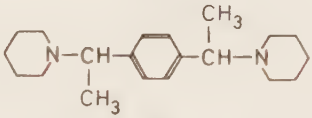


53

Zum Strukturbeweis wurde 53 in absolutem Äther mit zwei Äquivalenten Methyl-magnesium-jodid umgesetzt.



53



54

Die Struktur von 54 wurde durch Analyse und NMR-Spektrum (Fig.21) gesichert. Das NMR-Spektrum von 54 zeigt bei δ = 7,20 ppm das Signal für die vier aromatischen Protonen (a). Bei δ = ca. 3,37 ppm erscheint das Signal für die beiden einzelnen CH-Protonen (b), das durch die Kopplung mit den benachbarten drei Methylprotonen zu einem Quadruplett aufgespalten ist (Kopplungskonstante J = ca. 7 Hz). Das Dublett für die Methylprotonen (e) erscheint bei δ = ca. 1,30 ppm (Kopplungskonstante J = ca. 7 Hz). Bei δ = ca. 2,37 ppm ist das Signal für die acht Protonen (c) der vier α-ständigen CH_2-Gruppen, bei δ = ca. 1,47 ppm das Multiplett für die 12 Protonen (d) der restlichen sechs CH_2-Gruppen der Piperidinringe zu sehen. Das Flächenverhältnis der Signale stimmt mit der theoretisch geforderten Protonenzahl überein (a:b:c:d+e = 4:2,3:8:18).

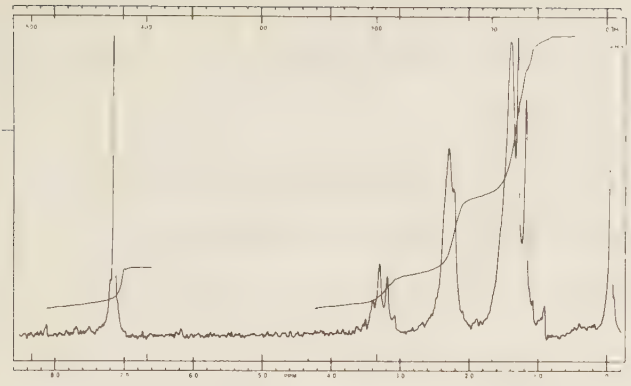
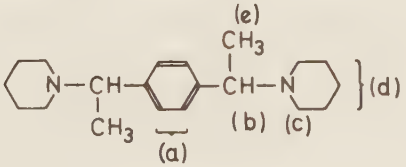


Fig. 21

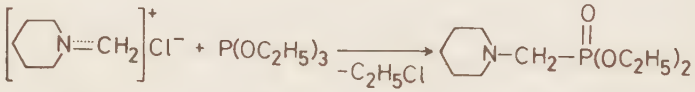
NMR-Spektrum von: 1,4-Diäthyl-(α,α'-dipiperidino)-benzol (54) (in CCl_4)



Verschiebung in ppm gegen TMS als Standard		Signal für Protonenart	Zahl der Protonen aus der Fläche	
τ	δ		Ber.	Gef.
2,80	7,20	(a)	4	4
ca. 6,63	3,37	(b)	2	2,3
ca. 7,63	2,37	(c)	8	8
ca. 8,60	1,40	(d+e)	18	18

III. Umsetzung von α-halogenierten Aminen mit Triäthylphosphit und Darstellung von Enaminen aus den Reaktionsprodukten

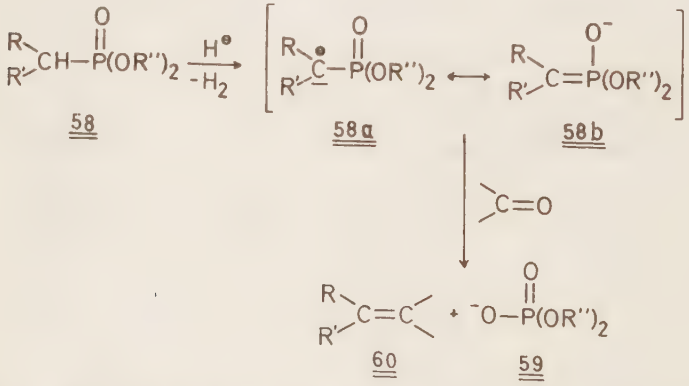
H.BÖHME[51] und Mitarbeitern gelang es, aus N-Chlor-methyl-piperidin (55) und Triäthylphosphit (56) unter Abspaltung von Äthylchlorid nach Art einer MICHAELIS-ARBUSOW-Reaktion Piperidino-methyl-phosphonsäure-diäthylester (57) darzustellen:



55 56 57

Verbindungen dieses Typs waren bereits von E.K.FIELDS[52] aus sekundären Aminen, Formaldehyd und Dialkylphosphit dargestellt worden.

W.S.WADSWORTH und W.D.EMMONS[53] haben Alkylphosphonsäureester (58) mit Natriumhydrid als Base in die Carbanionen 58a ↔ 58b übergeführt, die mit Carbonylverbindungen unter Abspaltung eines Phosphatanions (59) in guten Ausbeuten zu Olefinen (60) umgesetzt werden konnten.

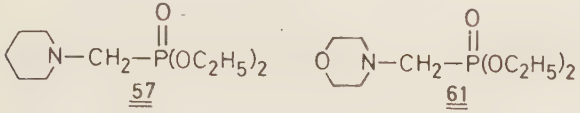


58 58a 58b 60 59

51) H.BÖHME, L.KOCH u. E.KÖHLER, Chem.Ber. 95, 1849 (1962)
52) E.K.FIELDS, J.Amer.chem.Soc. 74, 1528 (1952)
53) W.S.WADSWORTH u. W.D.EMMONS, J.Amer.chem.Soc. 83, 1733 (1961)

Die Bildung der mesomeriefähigen Carbanionen durfte jedoch infolge rascher Selbstkondensation nicht bei höheren Temperaturen erfolgen und war darum an eine aktivierende Gruppe R' in 58 gebunden.

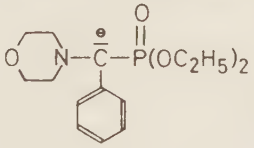
Die von H.BÖHME und Mitarbeitern[51)] hergestellten Verbindungen 57 und 61 reagierten in wasserfreiem Dioxan mit Natriumhydrid nur unter sehr geringer Wasserstoffentwicklung.



57 61

Carbanionen schienen sich kaum gebildet zu haben. Die zwischen Stickstoff- und Phosphoratom stehende CH_2-Gruppe ist offensichtlich zur raschen Abspaltung eines Protons nicht genügend aktiviert.

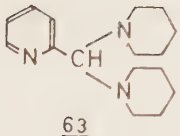
M.HAAKE[46)] gelang es dann, durch Einführung eines Phenylrestes das Carbanion 62 und daraus Enamine herzustellen.



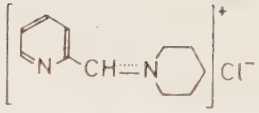
62

Diese Reaktion sollte von mir ausgebaut werden.

Zu diesem Zweck stellte ich aus Pyridin-2-aldehyd und Piperidin das noch nicht beschriebene Aminal 2-α-(N,N'-Dipiperidino)-methyl-pyridin (63) in Form farbloser Kristalle vom Schmp. 45-46° C her; dieses wurde mit Acetylchlorid in absolutem Äther zu 2-α-(Chlor-N-piperidino)-methyl-pyridin (64) gespalten.

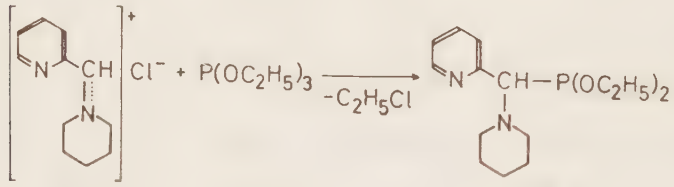


63



64

64 wurde mit Triäthylphosphit zum bisher noch nicht beschriebenen [1-Piperidino-1-pyridyl-(2')]-methyl-phosphonsäure-diäthylester (65) umgesetzt.



64 65

Die Konstitution von 65 wurde durch Analyse und NMR-Spektrum bewiesen. Als ein Beispiel für alle folgenden Phosphonsäureester sei hier das NMR-Spektrum (Fig.22) von 65 aufgeführt: es zeigt bei δ = ca. 8,56 ppm (a), ca. 7,73 ppm (b+d) und ca. 7,23 ppm (c) drei Multipletts für die vier Pyridin-Protonen; von δ = 4,50 ppm bis δ = 3,63 ppm erstreckt sich ein Multiplett (zwei überlagerte Quartetts) für die vier Protonen (f) der beiden CH_2-Gruppen der Äthoxy-gruppen. Unter diesem Multiplett befindet sich noch das Signal für das Proton (e). Die Signale der Protonen (f+i) der beiden Äthoxy-gruppen, des Protons (e) sowie der vier Protonen (g) der beiden α,α'-CH_2-Gruppen des Piperidins sind durch Kopplung der Protonenkerne mit dem ^{31}P (Kernspin 1/2) aufgespalten. Man findet

deshalb bei δ = ca. 2,70 ppm zwei Multipletts für die α,α'-CH_2-Gruppen (g) des Piperidins, bei δ = ca. 1,37 ppm und δ = ca. 1,07 ppm zwei Tripletts für die beiden CH_3-Gruppen (i), die dem Multiplett für die restlichen drei CH_2-Gruppen (h) des Piperidins bei δ = ca. 1,40 ppm überlagert sind. Das Flächenverhältnis der Signale stimmt mit der theoretisch geforderten Protonenzahl überein (a:b+c+d:e+f:g:h+i = 1:3:5 :4:12,2).

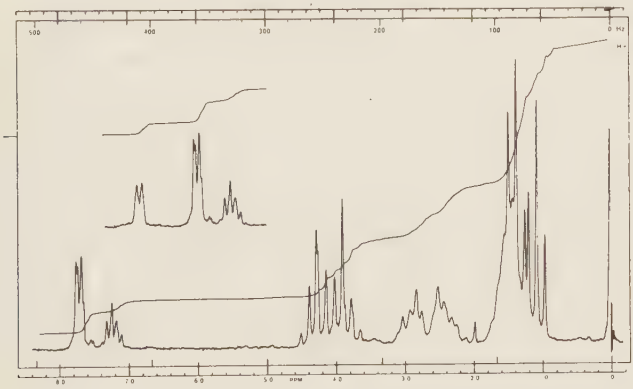
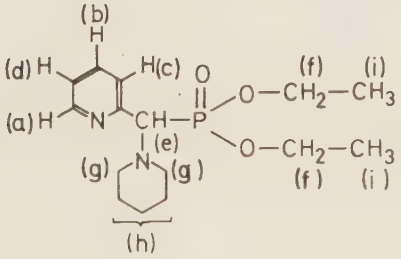


Fig. 22

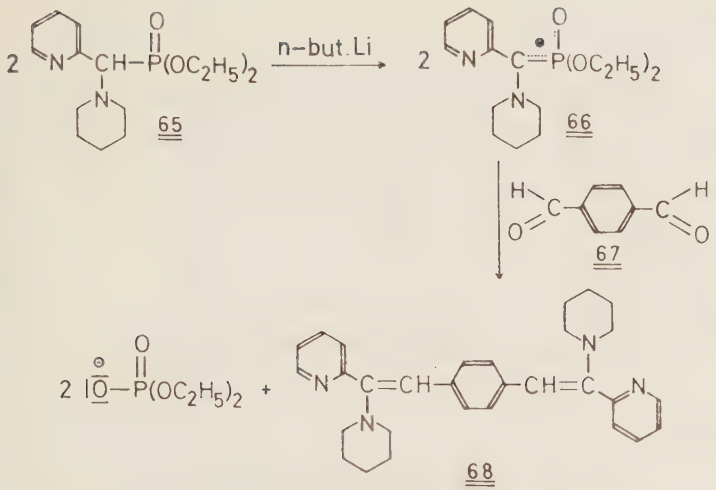
NMR-Spektrum von: [1-Piperidino-1-pyridyl-(2')]-methyl-phosphonsäure-diäthylester (65) (in CCl_4)



Verschiebung in ppm gegen TMS als Standard		Signal für Protonenart	Zahl der Protonen aus der Fläche	
τ	δ		Ber.	Gef.
ca. 1,44	8,56	(a)	1	1
ca. 2,27	7,73	(b+d)	2	2
ca. 2,77	7,23	(c)	1	1
ca. 5,94	4,06	(e+f)	5	5
ca. 7,30	2,70	(g)	4	4
ca. 8,50	1,50	(h+i)	12	12,2

Charakteristisch für die hier aufgeführten NMR-Spektren der (N-Piperidino)-methyl-phosphonsäure-diäthylester sind also die aufgespaltenen Signale für die beiden α,α'-CH_2-Gruppen des Piperidins und die der beiden $-OCH_2CH_3$-Gruppen, die zwei überlagerte Quartetts und zwei gut getrennte Tripletts bilden. Verantwortlich für diese Aufspaltung ist die Kopplung zwischen dem ^{31}P und den Protonenkernen. Diese Charakteristika erscheinen in allen NMR-Spektren der von mir hergestellten (N-Piperidino)-methyl-phosphonsäure-diäthylester.

In wasserfreiem Dioxan gelöstes 65 reagierte unter Eiskühlung mit Butyl-lithium, die Lösung trübte sich und färbte sich tief dunkelrot. Die Umsetzung zum Carbanion 66a ↔ 66b wurde drei Stunden lang bei Eiskühlung fortgesetzt. Nach Zusatz von Terephthalaldehyd (67) konnte eine lebhafte und exotherm verlaufende Reaktion beobachtet werden, die wiederum durch Eiskühlung gemäßigt wurde; nach einiger Zeit fielen leuchtend gelbe Kristalle aus, die aus Methanol umkristallisiert wurden.



Die Struktur von 68 wurde durch Analyse, NMR- und UV-Spektren gesichert. Das NMR-Spektrum (Fig.23) von 68 zeigt bei δ = ca. 8,70 ppm und δ = ca. 7,40 ppm zwei Multipletts für die acht Protonen (a,b,c,d) der beiden Pyridinringe. Bei δ = 6,37 ppm erscheint das Signal für die vier Protonen (e) des Phenylringes, bei δ = 5,66 ppm ein Singulett für die beiden olefinischen Protonen (f), bei δ = ca. 2,86 ppm das Signal für die acht α-ständigen Protonen (g) der beiden Piperidinringe und bei δ = ca. 1,57 ppm schließlich das Multiplett für die restlichen zwölf Protonen (h) der Piperidinringe. Das Flächenverhältnis der Signale stimmt mit der theoretisch geforderten Protonenzahl überein (a+b+c+d:e:f:g:h = 8:3,5:1,9:8:11,9).

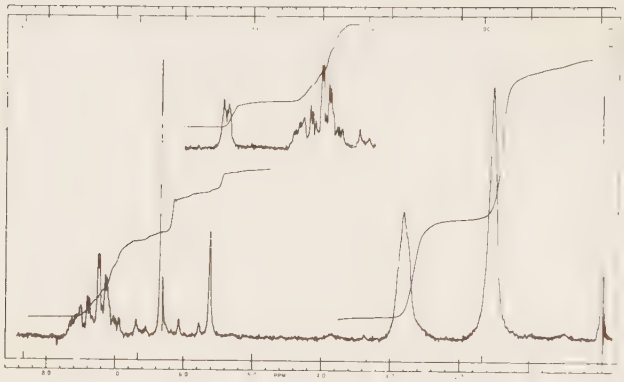
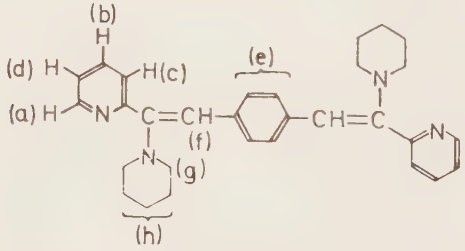


Fig. 23

NMR-Spektrum von: 1,4-Bis [2'-(pyridyl-(2'')-piperidino)-vinyl]-benzol (68) (in $CDCl_3$)



Verschiebung in ppm gegen TMS als Standard		Signal für Protonenart	Zahl der Protonen aus der Fläche	
τ	δ		Ber.	Gef.
ca. 1,30	8,70	(a)		
ca. 2,40	7,60	(b)		
ca. 2,72	7,28	(c)	8	8
ca. 2,88	7,12	(d)		
3,63	6,37	(e)	4	3,5
4,34	5,66	(f)	2	1,9
ca. 7,14	2,86	(g)	8	8
ca. 8,43	1,57	(h)	12	11,9

Das UV-Spektrum (Fig.23) von 44 zeigt bei $\lambda_{max.}$ = 370 nm ($\log \varepsilon$ = 4.27) (aufgenommen in Methanol) ein sehr breites Maximum, dem bei λ = 295 nm ($\log \varepsilon$ = 4.14) ein zweites folgt. In n-Hexan liegt das erste Maximum bei $\lambda_{max.}$ = 378 nm ($\log \varepsilon$ = 4.27) und das zweite bei λ = 285 nm ($\log \varepsilon$ = 4.07).

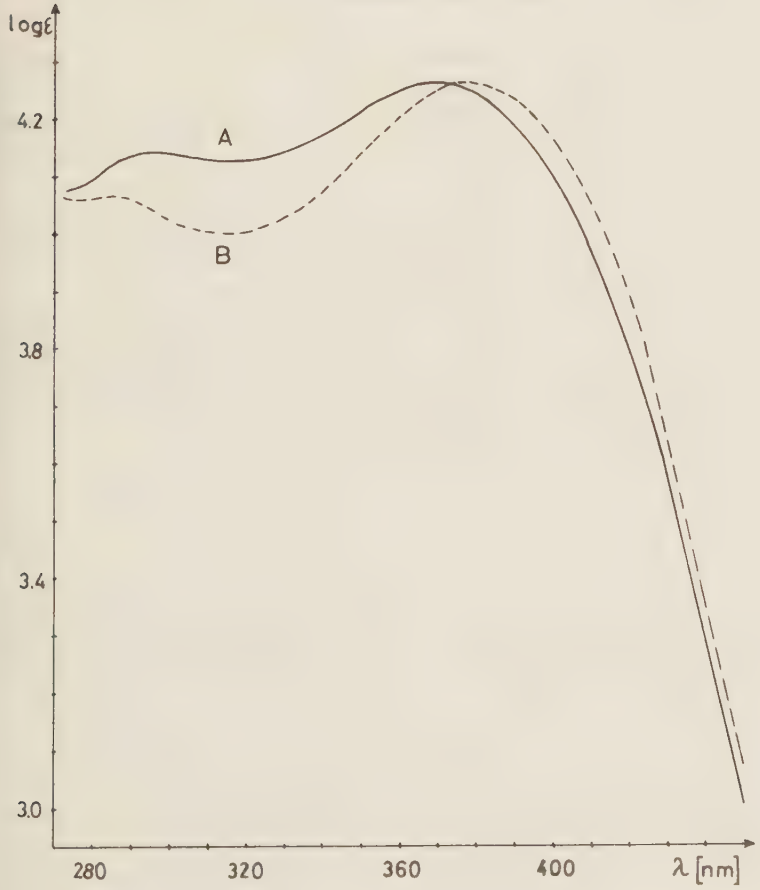
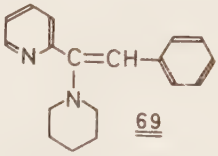


Fig. 24

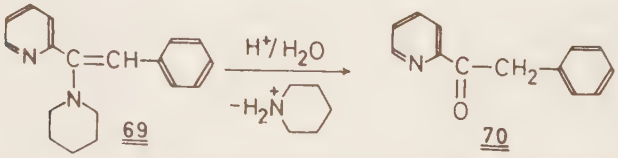
UV-Spektrum von: 1,4-Bis[2'-(pyridyl-(2'')-piperidino)-vinyl] -benzol (68)
(Kurve A in Methanol, Kurve B in n-Hexan)

Das Carbanion 66a ↔ b wurde noch unter Eiskühlung in einem zweiten Versuch mit Benzaldehyd versetzt. In einer ebenfalls exotherm verlaufenden Reaktion entstand das Enamin 1-Piperidino-1-pyridyl-(2')-2-phenyl-äthen (69). Das olefinische Proton erschien im NMR-Spektrum von 69 bei δ = 5,66 ppm. Die Verbindung 69 konnte von nicht umgesetztem Phosphonsäure-



69

ester weder durch Säulenchromatographie über neutrales Al_2O_3 noch durch Destillation im Hochvakuum getrennt werden, was im NMR-Spektrum durch das Auftreten der oben erwähnten Signale für die Äthoxygruppen erkannt werden konnte. Durch saure Hydrolyse wurde deshalb unter Abspaltung von Piperidin das Keton 70 hergestellt, das als 4-Nitrophenyl-hydrazon identifiziert wurde.



69 70

In der folgenden Tabelle 8 seien eine Reihe von mir hergestellter 1-Amino-methyl-phosphonsäure-diäthylester, in Tabelle 9 die daraus hergestellten Enamine aufgeführt.

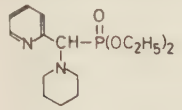
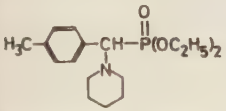
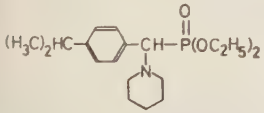
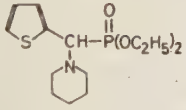
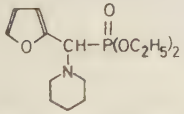
Phosphonsäureester	Schmp. °C	Sdp. °C (Torr)	Ausbeute %
[1-Piperidino-1-pyridyl-2')]-methyl-phosphonsäure-diäthylester (65) 	40-43	128-132 (0,01)	77
Piperidino-4-methyl-benzyl-phosphonsäure-diäthylester (71) 	62	132-137 (0,01)	62
Piperidino-4-isopropyl-benzyl-phosphonsäure-diäthylester (72) 		143-147 (0,05)	88
(1-Piperidino-1-thien-2'-yl)-methyl-phosphonsäure-diäthylester (73) 		115-120 (0,01)	77
(1-Piperidino-1-furan-2'-yl)-methyl-phosphonsäure-diäthylester (74) 		103-108 (0,01)	40

Tabelle 8

Fortsetzung Tabelle 8:

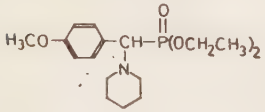
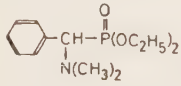
Phosphonsäureester	Schmp. °C	Sdp. °C (Torr)	Ausbeute %
Piperidino-4-methoxy-benzyl-phosphonsäure-diäthylester (75) 		140-145 (0,01)	70
N,N-Dimethylamino-benzyl-phosphonsäure-diäthylester (76) 		95-100 (0,01)	71

Tabelle 8

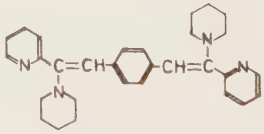
Carb-anion von	Aldehyd	Enamin	Schmp. °C	Sdp. °C (Torr)	Aus-beu-te %	δ(ppm) für ole-fin. H
65	Terephthal-aldehyd	1,4-Bis[2'-(pyridyl-(2'')-piperidino)-vinyl]-benzol (68) 	186-188		30	5,66

Tabelle 9

Tabelle 9 Fortsetzung:

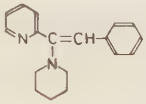
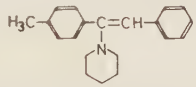
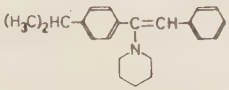
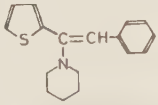
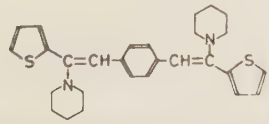
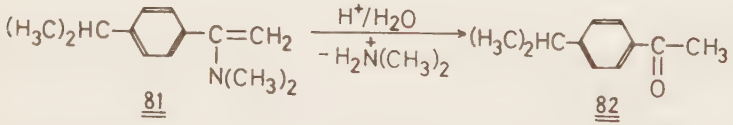
Aldehyd	Enamin	Schmp. °C	Sdp. °C(Torr)	Ausbeute %	δ(ppm) für olefin.H
Benzaldehyd	1-Piperidino-1-pyridyl-(2')-2-phenyl-äthen (69) 		verunreinigt mit 65		5,66
Benzaldehyd	1-Piperidino-1-(4'-methyl-phenyl)-2-phenyl-äthen (77) 	65-66	130-135 (0,01)	48	5,53
Benzaldehyd	1-Piperidino-1-(4'-isopropyl-phenyl)-2-phenyl-äthen (78) 	44	125-130 (0,01)	52	5,50
Benzaldehyd	1-Piperidino-1-thien-2'-yl-2-phenyl-äthen (79) 	87-88		37	5,93
Terephthalaldehyd	1,4-Bis [2'-(thien-2''-yl-piperidino)-vinyl]-benzol (80) 	195-197		51	5,53

Tabelle 9

Aus 72 wurde mit Formaldehyd noch das Enamin 1-N,N-Dimethylamino-1-(4'-isopropyl-phenyl)-äthen (81) dargestellt. 81 war so hydrolyseempfindlich, daß keine Analyse davon angefertigt werden konnte. Das NMR-Spektrum zeigte aber, daß es entstanden sein mußte, denn es trat bei δ = ca. 4,13 ppm ein Dublett für die beiden endständigen olefinischen Protonen auf; diese sind gegenüber den oben beschriebenen Enaminen so weit nach rechts verschoben, da sie nicht mehr direkt neben einem Aromaten stehen. Bei δ = 2,46 ppm ist ein Singulett zu sehen, daß der zur Carbonylgruppe benachbarten CH_3-Gruppe im Hydrolyseprodukt 4-Isopropyl-phenyl-methyl-keton (82) zuzuordnen ist.



81 82

Durch saure Hydrolyse des Enamins 81 konnte das Keton 82 dargestellt werden und alle Signale im NMR-Spektrum des verunreinigten Enamins 81 dadurch zugeordnet werden.

Von dem Enamin 80 wurde ein UV-Spektrum (Fig.25) aufgenommen. Es zeigt bei $\lambda_{max.}$ = 380 nm ein intensives Maximum (log ε = 4.36). Da als Lösungsmittel Chloroform diente, konnte nur das langwelligste Maximum gemessen werden.

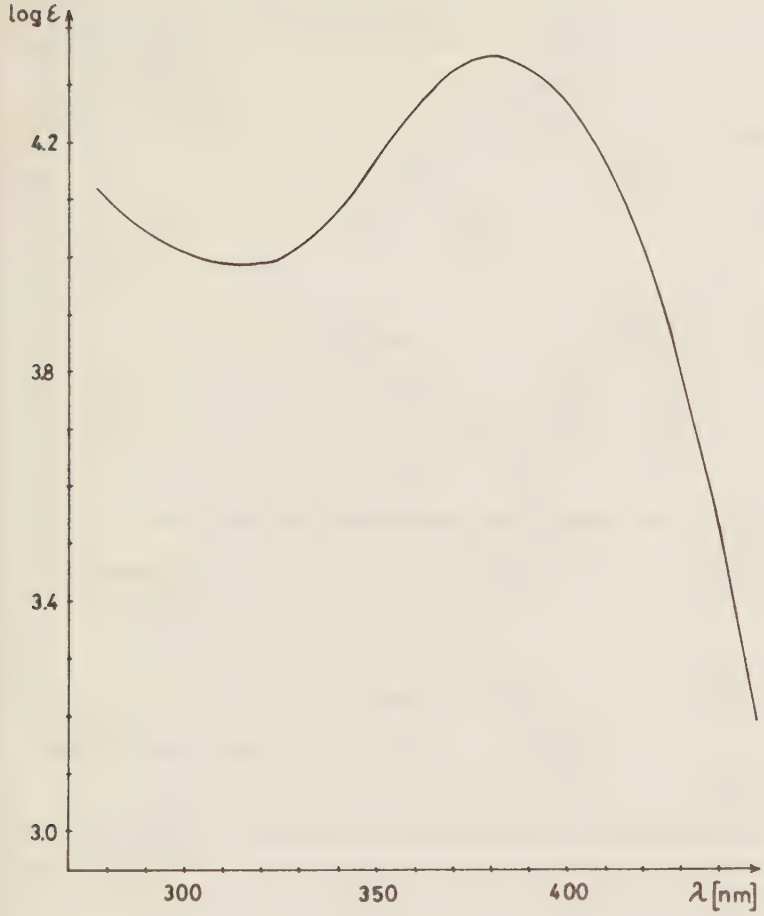


Fig. 25

UV-Spektrum von: 1,4-Bis[2'-(thien-2''-yl-piperidino)-vinyl]-benzol (80) (in $CHCl_3$)

Durch Umsetzung von α-halogenierten Aminen mit Triäthylphosphit gelangt man also zu Phosphonsäureestern und durch Überführung dieser in die entsprechenden Carbanionen zu

interessanten Verbindungen mit Enamin-Struktur. Da man durch saure Hydrolyse der Enamine zu Ketonen gelangt, ist die Methode vielleicht manchmal interessant, um schwierig zugängliche Ketone darzustellen.

IV. Zusammenfassung:

I. Es wurden drei farbige, in para-Stellung des Aromaten verschieden substituierte, α-halogenierte Amine dargestellt. Von diesen wurden die Hydrolysekonstanten in Acetonitril/Wasser-Gemischen gemessen und mit der von N-α-(Chlor-benzyl)-piperidin verglichen. Die Hydrolysegeschwindigkeiten waren abhängig von der Art der Substitution in para-Stellung. Sie ergaben eine zufriedenstellende Korrelation mit der HAMMETT-Gleichung. Es wurden drei in α-Stellung durch Heterocyclen substituierte α-halogenierte Amine dargestellt. Die UV-Spektren und Hydrolysegeschwindigkeiten dieser drei Verbindungen werden diskutiert.

II. Durch Umsetzung verschiedener α-halogenierter Amine mit Grignard-Verbindungen wurden tertiäre Amine dargestellt. Bei der Reaktion mit Allyl-magnesium-bromid wurden "Dimerisierungsprodukte" gewonnen. Um einen Hinweis auf den Reaktionsmechanismus zu bekommen, wurde versucht,

α-halogenierte Amine zu grignardieren. Grignardverbindungen von α-halogenierten Aminen konnten nicht erhalten werden.
Bei der Umsetzung von t-Butyl-magnesium-bromid wurde an Stelle des erwarteten ein reduziertes Produkt isoliert. Ein bifunktionelles α-halogeniertes Amin konnte dargestellt werden.

III. Aus α-halogenierten Aminen und Triäthylphosphit wurden verschiedene Phosphonsäureester dargestellt, die mit Natriumhydrid oder n-Butyllithium als Base in die Carbanionen überführt werden konnten. Diese setzten sich nach Zusatz von Aldehyden unter Abspaltung von Phosphatanionen zu Enaminen um.

Praktischer Teil

Allgemeine Bemerkungen

Für die nachstehend beschriebenen Reaktionen mit α-halogenierten Aminen ist es notwendig, unter möglichst weitgehendem Ausschluß von Feuchtigkeit sowie mit sehr sauberen und trockenen Ausgangsstoffen und Lösungsmitteln zu arbeiten. Es wurden deshalb Schliffgeräte verwendet, die es erlaubten, sowohl Umsetzungen als auch Absaugen, Reinigen und Trocknen der α-halogenierten Amine unter sorgfältig getrocknetem Stickstoff durchzuführen. Die Apparaturen wurden vor Gebrauch zur Entfernung der anhaftenden Feuchtigkeitsschicht mehrfach evakuiert, abgeflammt und mit trockenem Stickstoff gefüllt. Beim Ab- und Trockensaugen wurden vor die Wasserstrahlpumpe mit Calciumchlorid und Phosphorpentoxid beschickte Trockenrohre geschaltet. Die in die Reaktionsgefäße eintretende Luft bzw. Stickstoff wurden durch konz. Schwefelsäure, Calciumchlorid und Phosphorpentoxid geleitet.

Die benutzten Lösungsmittel wurden über Natrium (Äther, THF, Methylal), sonst über Phosphorpentoxid (Acetonitril) getrocknet und vor der Verwendung davon abdestilliert.

Die verwendeten α-halogenierten Amine wurden aus den entsprechenden Aminalen durch Spaltung mit jeweils frisch destilliertem Acetylchlorid gewonnen[4,5].

Die sehr hygroskopischen α-halogenierten Amine wurden durch direktes Einwiegen in Wasser (Chloridionen nach VOLHARD und aromatische Aldehyde[54] mit Bromphenolblau als Indikator) über die Bestimmung der Hydrolyseprodukte analysiert.

---

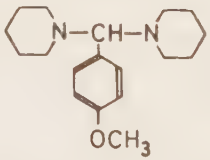
54) W.KRAUSE, Pharm.Zentralhalle Deutschland, 90, 218 (1951); Chem.Zbl. 1952, 2396.

Die Darstellung und Umsetzung der Grignard-Verbindungen erfolgte unter sorgfältig getrocknetem Stickstoff.

Die Schmelzpunkte wurden mit einem Linström-Apparat bestimmt und sind nicht korrigiert. Die UV-Spektren wurden mit einem Zeiss PMQ II Spektrophotometer, die IR-Spektren mit den Geräten 221 und 237 von Perkin-Elmer, die NMR-Spektren mit den Spektrometern Varian A-60 und T-60 aufgenommen. Die Elementaranalysen wurden teilweise mit dem 185 Carbon-Hydrogen-Nitrogen-Analyzer der Firma Hewlett-Packard durchgeführt. Das trifft für die Analysen zu, wo keine Einwaagen angegeben sind.

Versuchsbeschreibungen:

1. N,N'-Dipiperidino-(4-methoxy-phenyl)-methan (7)



0,2 Mol (27,2 g) Anisaldehyd und 0,4 Mol (34,1 g) Piperidin wurden vorsichtig zusammengegossen. Die Mischung erwärmte sich und wurde durch ausgeschiedenes Wasser trübe. Zum Aufnehmen des Wassers wurde nach dem Abkühlen Kaliumcarbonat zugegeben, das Aminal in Benzol aufgenommen, das Benzol an der Wasserstrahlpumpe abgedampft und der Rückstand im Hochvakuum destilliert.

Ausbeute: 43,5 g (75 % d.Th.) eines sehr zähen Öles vom Sdp.$_{0,03}$ 125-130° C Luftbadtemperatur, das nach zweiwöchentlichem Stehenlassen zu einer farblosen Kristallmasse vom Schmp. 37° C erstarrte.

Analyse : $C_{18}H_{28}N_2O$ (288,44)

6,550 mg Substanz: 17,997 mg CO_2; 5,715 mg H_2O

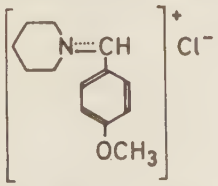
5,278 mg Substanz: 0,453 ml N_2 (738 Torr/28,9° C)

Ber.: C 74,95 H 9,79 N 9,71

Gef.: C 74,98 H 9,75 N 9,42

IR-Spektrum: (s.S. 4 , Fig.1)

2. N-α-(Chlor-4-methoxy-benzyl)-piperidin (8)



Aus ätherischen Lösungen von 0,05 Mol (14,4 g) Anisaldehyd-bis-piperidin-aminal (7) und 0,05 Mol (3,93 g) Acetylchlorid wurden 10,4 g (87 % d.Th.) hellgelbe, kleine Nadeln erhalten, die in Wasser nach wenigen Minuten unter Farbverlust und Ausscheidung von Anisaldehyd hydrolysierten, jedoch in wasserfreiem Acetonitril mit hellgelber Farbe löslich sind.

Analyse: $C_{13}H_{18}NClO$ (239,75)

12,80 mg Substanz: 5,36 ml 0,02n-$AgNO_3$ (Chlorid-Best.)

3,522 mg Substanz: 0,201 ml N_2 (740,5 Torr/26,9° C)

Ber.: Cl 14,79 N 5,84

Gef.: Cl 14,85 N 6,32

UV - Spektrum: (s.S. 6 , Fig.2)

Einwaage: 1,2 mg Substanz/50 ml Acetonitril (10^{-4} molare Lösung)
(durch Verdünnen hergestellt)

λ (nm)	E (direkt n. d. Lösen)	E (n. ca. 48 Stunden)	E (n. ca. 5 Tagen)	E (n.d.Verd.mit ca.50 % H_2O u. n.ca. 1 Stunde)
350	0,058	0,074	0,037	0,004
340	0,320	0,283	0,150	0,005
335	0,523	0,455	-	-
330	0,718	0,617	0,346	0,010
327	0,789	-	-	-
325	0,865	0,740	0,406	-
324	0,880	0,758	0,413	-
323	0,890	0,765	0,420	-
322	0,905	0,772	0,422	-
321	0,915	0,778	0,424	-
320	0,915	0,780	0,425	0,019
319	0,915	0,778	0,425	-
7	0,905	0,770	-	-
5	0,885	0,760	0,410	-
310	0,794	0,680	0,371	0,111
305	0,667	0,578	0,324	0,243
3	-	-	-	0,324
300	0,538	0,485	0,306	0,461
298	-	-	-	0,569
6	-	-	-	0,670
5	0,435	0,433	0,357	-
2	-	-	-	0,820
290	0,344	0,382	0,383	0,880
288	-	-	-	0,940
6	-	-	-	1,000
5	0,281	0,357	0,432	-
2	-	-	-	1,055
280	0,225	0,326	0,426	1,075
278	-	-	-	1,08
7	-	-	0,430	-
6	-	-	-	1,10
5	0,178	0,284	0,423	-
2	-	-	-	1,075
270	0,133	0,240	0,387	1,05
265	-	0,156	0,285	0,925
260	0,057	0,107	0,191	0,762
250	0,024	-	-	0,431
240	-	-	-	0,197
235	-	-	-	0,153

$c=10^{-4}$ Mol/l
d= 0,5 cm

$c=5\cdot10^{-5}$ Mol/l
d= 1 cm

Messung der Hydrolysegeschwindigkeit von 8 in wasserhaltigem Acetonitril:

Versuch 1

8 : c = $5 \cdot 10^{-5}$ Mol/l

H_2O : c = $2{,}11 \cdot 10^{-1}$ Mol/l

d=1 cm; t = 20,1 ± 0,2° C

Versuch 2

8 : c = $1{,}65 \cdot 10^{-5}$ Mol/l

H_2O : c = $2{,}11 \cdot 10^{-2}$ Mol/l

d = 1cm; t = 20,1 ± 0,2° C

Min.	E_{320nm}	$k_1 \cdot 10^3$	Min.	E_{320nm}	$k_1 \cdot 10^4$
10	1,06	-	210	0,334	-
36	1,03	1,1	270	0,330	1,5
60	0,995	1,3	428	0,322	1,7
72	0,980	1,3	1263	0,287	1,4
90	0,959	1,2	1350	0,284	1,4
130	0,910	1,3	1454	0,278	1,5

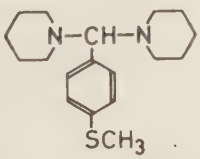
k_1 (im Mittel) $1{,}2 \cdot 10^{-3}$ min^{-1}

graphisch[14] $1{,}3 \cdot 10^{-3}$ min^{-1}

k_1 (im Mittel) $1{,}5 \cdot 10^{-4}$ min^{-1}

graphisch[14] $1{,}5 \cdot 10^{-4}$ min^{-1}

3. N,N'-Dipiperidino-(4-methylmercapto-phenyl)-methan (9)



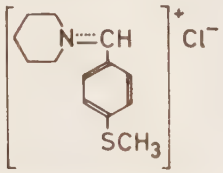
0,055 Mol (8,3 g) 4-Methylmercapto-benzaldehyd[11] und 0,11 Mol (9,3 g) Piperidin wurden vorsichtig gemischt. Die Mischung erwärmte sich und wurde durch ausgeschiedenes Wasser trübe.

Nach dem Abkühlen und Zugabe von Kaliumcarbonat zum Binden des Wassers wurde das Aminal in Benzol aufgenommen, die organische Phase mit Kaliumcarbonat getrocknet, das Benzol am Wasserstrahlvakuum abgedampft und der Rückstand im Hochvakuum destilliert.

Ausbeute: 7,6 g (46 % d.Th.) farbloses, zähes Öl, das im Hochvakuum bei $Sdp._{0,01}$ 135-140° C Luftbadtemperatur siedete.

Das Aminal wurde gleich zum α-halogenierten Amin gespalten.

4. N-α-(Chlor-4-methylmercapto-benzyl)-piperidin (10)



Aus den ätherischen Lösungen von 0,025 Mol (7,6 g) 9 und 0,025 Mol (2,0 g) Acetylchlorid wurden 5,0 g (78 % d.Th.) gelb gefärbte Nadeln erhalten, die an der Luft nach wenigen Minuten unter Farbverlust und Abscheidung von 4-Methylmercaptobenzaldehyd hydrolysierten, jedoch in wasserfreien Lösungsmitteln wie Methylenchlorid oder Acetonitril mit gelber Farbe löslich waren. Zur Aufnahme der UV-Spektren wurde 10 aus absolutem Acetonitril umkristallisiert.

Analyse: $C_{13}H_{18}ClNS$ (255,82)

Chlorid-Bestimmung

nach Volhard: Einwaage: 77,3 mg Substanz

Verbrauch: 3,04 ml n/10-$AgNO_3$

Ber.: 13,86 Cl

Gef.: 13,94 Cl

UV - Spektrum: (s.S. 9 , Fig.3)

Einwaage: 1,28 mg Substanz/50 ml Acetonitril (10^{-4} molare Lösung)

λ (nm)	E (direkt n. d.Lösen)	E (n.ca. 7 Std.)	E (n.ca. 72 Stunden)	E (n.d.Verd.m. ca. 50 % H_2O u.n. 1 Stunde)
410	0,006	0,004	-	0,002
400	0,038	0,029	0,014	0,006
390	0,138	0,115	0,042	0,007
385	0,233	0,196	0,070	0,007
380	0,366	0,313	0,108	0,006
375	0,526	0,446	0,155	0,007
370	0,685	0,583	0,202	0,009
365	0,820	0,700	0,241	0,013
360	0,902	0,770	0,269	0,023
357	0,920	0,785	0,275	0,033
5	0,925	0,790	0,276	0,044
4	0,920	0,786	-	0,048
3	-	-	0,275	-
350	0,895	0,764	0,270	0,086
345	0,817	0,702	0,258	0,157
340	0,720	0,621	0,250	0,262
335	0,610	0,538	0,267	0,404
330	0,515	0,468	0,320	0,558
325	0,430	0,415	0,417	0,725
320	0,362	0,378	0,521	0,817
318	-	-	-	0,830
7	-	-	0,561	0,835
6	-	-	-	0,830
5	0,304	0,340	0,575	-
4	-	-	0,577	-
310	0,246	0,290	0,554	0,755
305	0,196	0,237	0,495	0,653
300	0,157	0,194	0,425	0,545
295	0,124	0,152	0,348	0,436
290	0,095	0,117	0,282	0,341
285	0,070	0,086	-	0,253
280	0,052	0,061	0,163	0,177
270	-	-	0,118	0,076

$c = 10^{-4}$ Mol/l

d = 0,5 cm

$c = 5 \cdot 10^{-5}$ Mol/l

d = 1 cm

Messung der Hydrolysegeschwindigkeit von $\underline{\underline{10}}$ in wasserhaltigem Acetonitril:

Versuch 1

$\underline{\underline{10}}$: c = $5 \cdot 10^{-5}$ Mol/l

H_2O : c = $1{,}08 \cdot 10^{-1}$ Mol/l

d = 1 cm; t = 20,0 $\pm$ 0,2° C

Versuch 2

$\underline{\underline{10}}$: c = $5 \cdot 10^{-5}$ Mol/l

H_2O : c = $1{,}08 \cdot 10^{-2}$ Mol/l

d = 1 cm; t = 20,0 $\pm$ 0,2° C

Min.	E_{355nm}	$k_1 \cdot 10^3$	Min.	E_{355nm}	$k_1 \cdot 10^4$
6	1,00	-	36	0,845	-
10	0,980	5,1	98	0,796	9,6
20	0,925	5,6	371	0,628	9,0
25	0,900	5,5	400	0,612	8,9
30	0,890	4,9	800	0,438	8,6
40	0,840	4,8			
50	0,780	5,7			
60	0,755	5,2			
70	0,720	5,0			
80	0,685	5,0			
100	0,623	5,2			

k_1 (im Mittel)

$5{,}2 \cdot 10^{-3}$ min^{-1}

graphisch[14])

$5{,}1 \cdot 10^{-3}$ min^{-1}

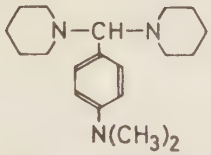
k_1 (im Mittel)

$9{,}0 \cdot 10^{-4}$ min^{-1}

graphisch[14])

$8{,}7 \cdot 10^{-4}$ min^{-1}

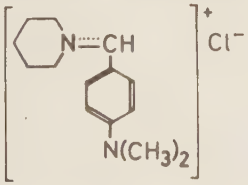
5. N,N'-Dipiperidino-(4-dimethylamino-phenyl)-methan (11)



In einem 250 ml Rundkolben wurden 0,2 Mol (29,8 g) p-Dimethylamino-benzaldehyd in 100 ml trockenem Benzol gelöst und 0,4 Mol (34,1 g) Piperidin dazu gegeben. Dann wurde die Mischung an einem Wasserabscheider so lange erhitzt, bis sich die berechnete Menge Wasser (3,6 ml) abgeschieden hatte. Dies war nach 72 Stunden der Fall. Das Benzol wurde am Rundverdampfer abdestilliert und die zurückbleibende farblose, feste Masse aus Isopropanol zweimal umkristallisiert.

Ausbeute: 43,0 g (75 % d.Th.) farblose, sechseckige Kristallplättchen vom Schmp. 81 - 82° C.

6. N-α-(Chlor-4-dimethylamino-benzyl)-piperidin (12)



0,05 Mol (14,4 g) N,N'-Dipiperidino-(4-dimethylamino-phenyl)-methan (11) wurden in 300 ml absolutem Äther gelöst und innerhalb von 30 Minuten unter lebhaftem Rühren eine Lösung von 0,05 Mol (3,9 g) Acetylchlorid in 30 ml absolutem Äther zuge-

tropft. Es wurde noch eine halbe Stunde weitergerührt, dann unter Luftabschluß das ausgefallene, tiefgelb gefärbte Salz abgesaugt, dieses zweimal mit absolutem Äther gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 9,0 g (72 % d.Th.) tiefgelb gefärbte Kristalle, die in Wasser nach wenigen Minuten unter Farbverlust und Abscheidung von p-Dimethylamino-benzaldehyd hydrolysieren, jedoch in wasserfreiem Acetonitril mit intensiver gelber Farbe löslich sind.

Analyse : $C_{14}H_{21}N_2Cl$ (252,79)

Chlorid-Bestimmung
nach Volhard: Einwaage: 167,1 mg Substanz
Verbrauch: 6,68 ml n/10-$AgNO_3$
Gef.: 14,17 Cl
Ber.: 14,03 Cl

Zur Aufnahme der UV-Spektren wurde 12 aus wasserfreiem Acetonitril umkristallisiert.

UV - Spektrum: (s.S. 11 , Fig.4)

Einwaage: 0,17 mg Substanz/50 ml Acetonitril ($1{,}31 \cdot 10^{-5}$ molare Lösung)

λ (nm)	E (direkt n. d.Lösen)	E (n.ca. 17 Tagen)	E (n.ca. 24 Tagen)	E (n.d.Verd.m. ca. 50% H_2O u.n. 5 Std.)
330	0,030	0,015	0,013	-
320	0,107	0,062	0,044	-
315	0,186	0,100	-	-
310	0,293	0,166	0,127	-
305	0,415	0,237	-	-
300	0,524	0,306	0,228	0,013
295	0,595	0,354	-	-
290	0,616	0,365	0,281	0,020
289	0,610	-	-	-
285	0,583	0,347	-	-
280	0,526	0,316	0,246	0,043
275	0,442	0,273	-	-
270	0,356	0,221	0,172	0,121
260	0,201	0,137	0,110	0,259
255	-	-	0,107	0,320
250	0,098	0,091	0,102	0,355
245	-	-	0,108	0,358
240	0,043	0,076	0,110	0,335
235	-	-	0,103	0,290
230	0,018	0,065	0,094	0,240
225	0,012	0,057	0,087	0,187
220	-	0,047	0,074	0,144
215	0,016	0,050	0,066	0,110
210	0,021	-	0,066	0,089
200	-	-	-	0,062
190	-	-	-	0,038

$c = 1{,}31 \cdot 10^{-5}$ Mol/l
d = 1 cm

$c = 1{,}31 \cdot 10^{-5}$ Mol/l
d = 1 cm

Messung der Hydrolysegeschwindigkeit von $\underline{\underline{12}}$ in wasserhaltigem Acetonitril:

Versuch 1

$\underline{\underline{12}}$: c = 10^{-5} Mol/l

H_2O : c = $2{,}35 \cdot 10^{-1}$ Mol/l

d = 1 cm; t = 20,0 $\pm$ 0,2° C

Versuch 2

$\underline{\underline{12}}$: c = 10^{-5} Mol/l

H_2O : c = $2{,}35 \cdot 10^{-2}$ Mol/l

d = 1 cm; t = 20,0 $\pm$ 0,2° C

Min.	E_{390nm}	$k_1 \cdot 10^4$	Min.	E_{390nm}	$k_1 \cdot 10^5$
5	0,433	-	2	0,435	-
20	0,431	3,1	50	0,434	4,8
30	0,429	3,3	99	0,433	4,8
110	0,422	2,5	185	0,431	5,1
200	0,411	2,7	317	0,429	4,4
300	0,406	2,2	435	0,427	4,0
345	0,402	2,2			
400	0,400	2,0			

k_1 (im Mittel)

$2{,}6 \cdot 10^{-4}$ min^{-1}

graphisch[14])

$2{,}5 \cdot 10^{-4}$ min^{-1}

k_1 (im Mittel)

$4{,}6 \cdot 10^{-5}$ min^{-1}

graphisch[14])

$4{,}7 \cdot 10^{-5}$ min^{-1}

7. UV-Spektrum (s.S. 13, Fig.5) von N-α-(Chlor-benzyl)-piperidin (13) [4]

Einwaage: 0,52 mg Substanz/50 ml Acetonitril ($5 \cdot 10^{-5}$ molare Lösung)

(nm)	E (direkt n. d.Lösen)	E (nach 1,5 Stunden)	E (n.d.Verd.m.ca. 50 % H_2O direkt danach)
315	0,012	0,010	-
305	0,039	0,030	-
300	0,072	0,056	-
290	0,190	0,157	-
285	0,255	0,208	-
280	0,315	0,255	-
275	0,347	0,283	-
270	0,342	0,268	0,012
265	0,316	0,257	0,029
3	0,313	-	-
2	0,324	-	-
260	0,340	0,304	0,128
255	0,420	0,404	0,288
250	0,430	0,435	0,467
249	0,460	0,473	-
8	0,436	0,437	-
7	-	-	0,515
5	0,382	0,396	0,506
240	0,273	0,287	0,388
235	0,130	0,150	0,223
230	0,013	0,018	-

$c = 5 \cdot 10^{-5}$ Mol/l
d = 1 cm

$c = 5 \cdot 10^{-5}$ Mol/l
d = 1 cm

Messung der Hydrolysegeschwindigkeit von $\underline{\underline{13}}$ in wasserhaltigem Acetonitril:

Versuch 1

$\underline{\underline{13}}$: c = $7{,}1 \cdot 10^{-5}$ Mol/l

H_2O : c = $2{,}35 \cdot 10^{-1}$ Mol/l

d = 1 cm; t = 20,0 $\pm$ 0,2° C

Min.	E_{275nm}	$k_1 \cdot 10^2$
3	0,830	-
4	0,815	1,8
6	0,788	1,7
8	0,762	1,7
10	0,748	1,5
13	0,703	1,7
15	0,680	1,7
18	0,647	1,7
27	0,560	1,6
30	0,537	1,6
32	0,525	1,6
40	0,473	1,5

k_1 (im Mittel)

$1{,}7 \cdot 10^{-2}$ min^{-1}

graphisch[14])

$1{,}6 \cdot 10^{-2}$ min^{-1}

Versuch 2

$\underline{\underline{13}}$: c = $7{,}1 \cdot 10^{-5}$ Mol/l

H_2O : c = $2{,}35 \cdot 10^{-2}$ Mol/l

d = 1 cm; t = 20,0 $\pm$ 0,2° C

Min.	E_{275nm}	$k_1 \cdot 10^3$
4	0,861	-
7	0,855	2,3
10	0,850	2,1
17	0,820	3,8
20	0,810	3,8
22	0,800	4,1
26	0,785	4,2
29	0,775	4,2
34	0,755	4,4
38	0,740	4,4

k_1 (im Mittel)

$3{,}7 \cdot 10^{-3}$ min^{-1}

graphisch[14])

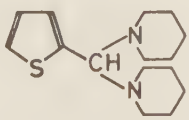
$4{,}5 \cdot 10^{-3}$ min^{-1}

8. HAMMETT-Gleichung

Es wurden die k_1-Werte des jeweils ersten Versuches genommen. Da alle k_1-Werte durch k_o dividiert werden mußten, wurde die Hydrolysekonstante von 13 bei der entsprechenden Wasserkonzentration noch zwei weitere Male gemessen. Dabei wurde als Mittelwert aus drei Messungen $k_o = 1{,}1 \cdot 10^{-2}$ min^{-1} erhalten.

p-Substituent	k_1 des ersten Versuches	σ [18]	$\log \frac{k}{k_o}$
SCH_3	$5{,}2 \cdot 10^{-3}$ min^{-1}	-0,047	0.67461 -1
OCH_3	$1{,}2 \cdot 10^{-3}$ min^{-1}	-0,268	0.03779 -1
$N(CH_3)_2$	$2{,}6 \cdot 10^{-4}$ min^{-1}	-0,600	0.35807 -2
H	$1{,}1 \cdot 10^{-2}$ min^{-1}	0,000	0.00000

9. 2-α-(N,N'-Dipiperidino)-methyl-thiophen (15)



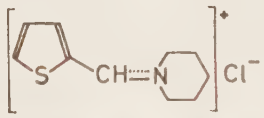
0,15 Mol (16,8 g) Thiophen-2-aldehyd und 0,3 Mol (25,5 g) Piperidin wurden mit 100 ml Benzol am Wasserabscheider gekocht, bis sich die berechnete Menge Wasser (2,7 ml) abgeschieden hatte. Das Benzol wurde am Rundverdampfer abdestilliert und der farblose Rückstand aus Isopropanol umkristallisiert.

Ausbeute: 27,0 g (70 % d.Th.) farblose Nadeln vom Schmp. 52-53° C

Analyse: $C_{15}H_{24}N_2S$ (264,44)

Ber.:	C 68,13	H 9,15	N 10,59	S 12,13
Gef.:	C 68,78	H 9,25	N 10,61	S 12,02

10. N-α-(Chlor-thien-2-yl-methyl)-piperidin (16)



Aus den ätherischen Lösungen von 0,05 Mol (13,2 g) 15 und 0,05 Mol (3,9 g) Acetylchlorid wurden farblose Kristalle erhalten, die aus absolutem Acetonitril umkristallisiert wurden.

Ausbeute: 10,0 g (93 % d.Th.) farblose Nadeln

Analyse : $C_{10}H_{14}NClS$ (215,75)

Ber.:	N 6,49	S 14,86	Cl 16,43
Gef.:	N 6,78	S 14,74	Cl 16,15

UV-Spektrum: (s.S. 23, Fig.7)

Einwaage: 0,54 mg Substanz/50 ml Acetonitril ($5 \cdot 10^{-5}$ molare Lösung, durch Verdünnen hergestellt)

λ (nm)	E (direkt n. d.Lösen)	E (n.ca. 8 Stunden)	E (n.ca. 3 Tagen)	E (n.d.Verd.m. ca. 50% H_2O u.n.ca. 1 Std.)
350	0,023	0,015	-	-
345	0,082	0,057	0,035	-
340	0,213	0,157	0,092	-
335	0,438	0,326	0,191	-
330	0,710	0,533	0,313	-
325	1,02	0,713	0,433	-
320	1,18	0,900	0,505	-
315	1,24	0,952	0,532	-
310	1,19	0,925	0,526	0,027
305	1,08	0,857	0,508	0,071
300	0,965	0,786	0,502	0,137
295	0,905	0,762	0,524	0,208
290	0,960	0,818	0,578	0,260
285	1,07	0,915	0,638	0,278
2	1,11	0,942	0,648	0,277
280	1,10	0,940	0,638	0,272
275	0,995	0,853	0,588	0,262
270	0,820	0,723	0,527	0,277
265	0,597	0,579	0,487	0,339
260	0,366	0,417	0,437	0,377
258	-	-	-	0,392
5	0,206	0,291	0,357	0,370
250	0,105	0,201	0,310	0,305
245	0,053	0,143	0,280	0,186
240	0,037	0,113	0,256	-

$c = 5 \cdot 10^{-5}$ Mol/l
d = 1 cm

$c = 2{,}5 \cdot 10^{-5}$ Mol/l
d = 2 cm

Messung der Hydrolysegeschwindigkeit von $\underline{\underline{16}}$ in wasserhaltigem Acetonitril:

Versuch 1

$\underline{\underline{16}}$: c = $2{,}5 \cdot 10^{-5}$ Mol/l

H_2O : c = $2{,}25 \cdot 10^{-1}$ Mol/l

d = 1 cm; t = 20,0 ± 0,2° C

Versuch 2

$\underline{\underline{16}}$: c = $2{,}5 \cdot 10^{-5}$ Mol/l

H_2O : c = $2{,}25 \cdot 10^{-2}$ Mol/l

d = 1 cm; t = 20,0 ± 0,2° C

Min.	E_{315nm}	$k_1 \cdot 10^3$	Min.	E_{315nm}	$k_1 \cdot 10^4$
5	0,584	-	3	0,553	-
10	0,580	1,4	13	0,548	8,7
15	0,576	1,4	26	0,542	9,1
25	0,569	1,3	32	0,540	8,2
30	0,565	1,3	39	0,538	7,6
35	0,561	1,3	46	0,536	7,3
40	0,558	1,3	58	0,532	7,0
45	0,554	1,3	102	0,520	6,2
50	0,551	1,3	233	0,481	6,1
60	0,545	1,2			

k_1 (im Mittel)

$1{,}3 \cdot 10^{-3}$ min^{-1}

graphisch aus

Fig. 11, s.S. 32

$1{,}4 \cdot 10^{-3}$ min^{-1}

k_1 (im Mittel)

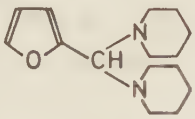
$7{,}4 \cdot 10^{-4}$ min^{-1}

graphisch aus

Fig. 12, s.S. 32

$6{,}3 \cdot 10^{-4}$ min^{-1}

11. 2-α-(N,N'-Dipiperidino)-methyl-furan (17)



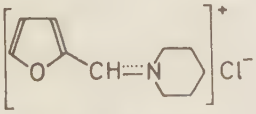
0,1 Mol (9,6 g) Furfural und 0,2 Mol (17,0 g) Piperidin wurden unter Eiskühlung miteinander gemischt. Nach einiger Zeit erstarrte die Mischung zu einer farblosen Kristallmasse. Die Kristalle wurden aus Aceton umkristallisiert.

Ausbeute: 17,1 g (69 % d.Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 47-48° C.

Analyse: $C_{15}H_{24}N_2O$ (248,38)

Ber.:	C 72,54	H 9,74	N 11,28
Gef.:	C 72,38	H 9,85	N 11,31

12. N-α-(Chlor-furan-2-yl-methyl)-piperidin (18)



Aus ätherischen Lösungen von 0,05 Mol (12,4 g) 17 und 0,05 Mol (3,9 g) Acetylchlorid wurde ein farbloses Kristallpulver erhalten, das zur Aufnahme von UV-Spektren aus wasserfreiem Acetonitril unter Stickstoffatmosphäre umkristallisiert wurde.

Ausbeute: 9,2 g (92 % d.Th.) farblose Nadeln.

Analyse: $C_{10}H_{14}NOCl$ (199,69)

Chlorid-Bestimmung nach Volhard:

Einwaage: 122,7 mg Substanz

Verbrauch: 6,13 ml 0,1n-$AgNO_3$

Ber.:	Cl 17,76
Gef.:	Cl 17,71

UV-Spektrum: (s.S. 25, Fig.8)

Einwaage: 0,41 mg Substanz/50 ml Acetonitril ($4{,}06 \cdot 10^{-5}$ molare Lösung, durch Verdünnen hergestellt)

λ (nm)	E (direkt n. d.Lösen)	E (n.ca. 20 Stunden)	E (n.ca.3 Tagen)	E (n.ca.20 Tagen)	E (n.d.Verd. m.ca. 50 % H_2O u.n.ca. 2 Stunden)
330	-	0,088	0,072	0,028	-
325	0,228	0,198	0,157	0,047	-
320	0,450	0,380	0,289	0,076	-
315	0,702	0,554	0,418	0,106	-
310	0,804	0,671	0,508	0,128	-
305	0,869	0,725	0,549	0,140	0,028
300	0,832	0,698	0,527	0,140	0,034
295	0,731	0,619	0,474	0,143	0,052
290	0,590	0,514	0,413	0,173	0,108
285	0,443	0,417	0,371	0,253	0,223
280	0,313	0,342	0,352	0,363	0,368
275	0,207	0,286	0,339	0,454	0,488
270	0,132	0,240	0,317	0,490	0,537
265	0,081	0,202	0,281	0,464	0,511
260	0,065	0,175	0,238	0,390	0,432
258	-	0,173	0,229	-	-
5	0,085	0,178	0,214	0,310	0,336
250	0,116	0,187	0,202	0,239	0,250
245	0,149	0,205	0,200	0,188	0,186
240	0,157	0,210	0,200	0,165	0,156

$c = 4{,}06 \cdot 10^{-5}$ Mol/l

d = 1 cm

$c = 2{,}03 \cdot 10^{-5}$ Mol/

d=2 cm

Messung der Hydrolysegeschwindigkeit von 18 in wasserhaltigem Acetonitril:

Versuch 1

18 : c = $5 \cdot 10^{-5}$ Mol/l

H_2O : c = $2{,}25 \cdot 10^{-1}$ Mol/l

d = 1 cm; t = 20,0 ± 0,2° C

Min.	E_{305nm}	$k_1 \cdot 10^4$
1	0,890	-
14	0,888	1,7
26	0,885	2,3
220	0,865	1,1
500	0,842	1,1
840	0,804	1,2
1230	0,780	1,3

k_1 (im Mittel)

$1{,}4 \cdot 10^{-4}$ min^{-1}

graphisch aus

Fig.13, s.S.33

$1{,}4 \cdot 10^{-4}$ min^{-1}

Versuch 2

18 : c = $5 \cdot 10^{-5}$ Mol/l

H_2O : c = $2{,}25 \cdot 10^{-2}$ Mol/l

d = 1 cm; t = 20,0 ± 0,2° C

Min.	E_{305nm}	$k_1 \cdot 10^5$
5	0,843	-
30	0,842	4,8
152	0,837	4,9
310	0,830	5,1
600	0,815	5,7
1040	0,800	5,1

k_1 (im Mittel)

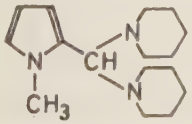
$5{,}1 \cdot 10^{-5}$ min^{-1}

graphisch aus

Fig.14, s.S.33

$5{,}1 \cdot 10^{-5}$ min^{-1}

13. N-Methyl-2-α-(N,N'-dipiperidino)-methyl-pyrrol (20)



0,1 Mol (10,9 g) N-Methyl-pyrrol-2-aldehyd und 0,2 Mol (17,0 g) Piperidin wurden unter Eiskühlung miteinander gemischt. Zum

Binden des Wassers wurde mit K_2CO_3 versetzt, leicht erwärmt und eine Woche lang stehengelassen. Das Reaktionsgemisch wurde mit Benzol extrahiert, das Lösungsmittel am Rundverdampfer abdestilliert und das zurückbleibende Öl über basisches Al_2O_3 säulenchromatographisch gereinigt. Zum Eluieren wurde Benzol verwendet; das Lösungsmittel wurde am Wasserstrahlvakuum abdestilliert und das zurückbleibende farblose, zähe Öl am Hochvakuum über einen Retortenbügel fraktioniert.

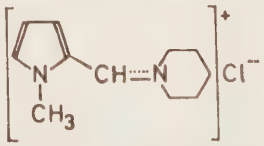
Ausbeute: 16,0 g (61,5 % d.Th.) farbloses, zähes Öl, das im Hochvakuum bei $Sdp._{0,01}$ 100-105° C Luftbadtemperatur siedete.

Analyse : $C_{16}H_{27}N_3$ (261,42)

Ber.:	C 73,51	H 10,41	N 16,08
Gef.:	C 73,30	H 10,14	N 16,46

NMR-Spektrum: (s.S.27 , Fig.9)

14. N-α-[Chlor-(1-methyl)-2-pyrryl-methyl]-piperidin (21)



Aus ätherischen Lösungen von 0,017 Mol (4,5 g) 20 und 0,02 Mol (1,6 g) Acetylchlorid wurden farblose Kristalle erhalten, die aus absolutem Acetonitril umkristallisiert wurden.

Ausbeute: 2,6 g (76 % d.Th.) farblose Kristalle.

Analyse : $C_{11}H_{17}NCl$ (198,72)

Chlorid-Bestimmung
nach Volhard:

Einwaage: 109,1 mg Substanz

Verbrauch: 5,35 ml 0,1n-$AgNO_3$

Ber.: 17,84 Cl

Gef.: 17,39 Cl

UV-Spektrum: (s.S. 29, Fig.10)

Einwaage: 0,2 mg Substanz/50 ml Acetonitril ($2 \cdot 10^{-5}$ molare Lösung, durch Verdünnen hergestellt)

λ (nm)	E (direkt n. d.Lösen)	E (n.ca.4 Tagen)	E (n.ca. 3 Wochen)	E (n.d.Verd.m.ca. 50 % H_2O u.n. ca. 2 Stunden)
360	0,024	0,008	-	-
355	0,089	0,051	0,002	-
350	0,222	0,137	0,038	-
345	-	0,257	0,084	-
340	0,580	0,364	0,126	-
335	0,652	0,407	0,138	-
330	0,630	0,390	0,126	-
325	0,569	0,327	0,092	-
320	0,437	0,255	0,048	-
315	0,293	0,155	-	-
310	0,164	0,064	-	-
305	0,055	-	-	0,038
300	-	-	-	0,139
295	-	-	-	0,236
290	-	-	-	0,254
285	-	-	-	0,136
3	-	-	-	0,042

$c = 2 \cdot 10^{-5}$ Mol/l

d = 1 cm

$c = 10^{-5}$ Mol/l

d = 2 cm

Messung der Hydrolysegeschwindigkeit von $\underline{\underline{21}}$ in wasserhaltigem Acetonitril:

Versuch 1

$\underline{\underline{21}}$: c = $2{,}5 \cdot 10^{-5}$ Mol/l

H_2O : c = $2{,}25 \cdot 10^{-1}$ Mol/l

d = 1 cm; t = 20,0 ± 0,2° C

Versuch 2

$\underline{\underline{21}}$: c = $2{,}5 \cdot 10^{-5}$ Mol/l

H_2O : c = $2{,}25 \cdot 10^{-2}$ Mol/l

d = 1 cm; t = 20,0 ± 0,2° C

Min.	E_{335nm}	$k_1 \cdot 10^4$	Min.	E_{335nm}	$k_1 \cdot 10^5$
0	0,810	-	0	0,565	-
8	0,806	6,2	40	0,563	8,9
16	0,802	6,2	63	0,562	8,4
20	0,800	6,2	120	0,558	10,0
28	0,797	5,8	182	0,555	9,8
36	0,794	5,5	253	0,552	9,2
48	0,791	5,0	366	0,548	8,4
60	0,789	4,4			
72	0,785	4,4			

k_1 (im Mittel)

$5{,}5 \cdot 10^{-4}$ min^{-1}

graphisch aus Fig. 15, s.S. 33

$5{,}0 \cdot 10^{-4}$ min^{-1}

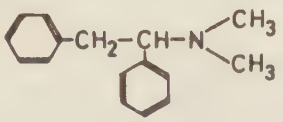
k_1 (im Mittel)

$9{,}1 \cdot 10^{-5}$ min^{-1}

graphisch aus Fig. 16, s.S. 34

$9{,}2 \cdot 10^{-5}$ min^{-1}

15. N,N-Dimethyl-1,2-diphenyl-äthylamin (35)



In einem Dreihalskolben mit Rührer, Tropftrichter und Rückflußkühler wurden 0,08 Mol (13,0 g) N-α-(Chlor-benzyl)-dimethylamin[4] in 50 ml absolutem Äther suspendiert und innerhalb von 20 Minuten eine ätherische Lösung von 0,08 Mol Benzylmagnesiumchlorid zugetropft. Es wurde noch 30 Minuten weitergerührt, dann die organische Phase vom Magnesiumsalz abgetrennt, zweimal mit wenig Wasser gewaschen und über Kaliumcarbonat getrocknet. Die Base wurde über das Hydrochlorid gereinigt.

Ausbeute: 12,8 g (71 % d.Th.) farbloses, viskoses Öl [45]
vom $Sdp._{0,1}$ 90-95° C Luftbadtemperatur.

Analyse : $C_{16}H_{19}N$ (225,34)

3,685 mg Substanz: 11,501 mg CO_2; 2,811 mg H_2O

3,427 mg Substanz: 0,208 ml N_2 (728 Torr/27,0° C)

Ber.: C 85,28 H 8,50 N 6,22

Gef.: C 85,18 H 8,54 N 6,62

NMR-Spektrum: s.Lit. [14]

Hydrochlorid: Nach dem Einleiten von HCl-Gas in eine ätherische Lösung der Base wurde das ausgefallene Salz abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert. Farblose, rechteckige Würfelchen vom Schmp. 211,5° C (Literaturwert[45]: 210-211° C).

Analyse: $C_{16}H_{19}N \cdot HCl$ (261,80)

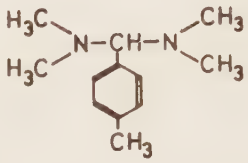
2,667 mg Substanz: 0,134 ml N_2 (726,5 Torr/27,7° C)

8,49 mg Substanz: 3,23 ml 0,02n-$AgNO_3$ (Chloridbest.)

Ber.: N 5,35 Cl 13,54

Gef.: N 5,45 Cl 13,51

16. N,N,N',N'-Tetramethylamino-(4-methyl-phenyl)-methan (28)



Zu 60 g einer 40-proz. (0,53 Mol) wäßrigen Dimethylamin-Lösung in einem 250 ml Rundkolben mit Rückflußkühler wurden langsam 0,25 Mol (30,0 g) p-Tolylaldehyd zugegeben. Die Mischung wurde auf dem Wasserbad unter gelegentlichem Umschütteln 10 Minuten lang erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die organische Phase mit Hilfe von 50 ml Benzol abgetrennt, über Kaliumcarbonat getrocknet, das Benzol bei vermindertem Druck abgedampft, und der Rückstand destilliert.

Ausbeute: 28,8 g (60 % d.Th.) farblose Flüssigkeit vom Sdp.$_{0,1}$ 60-65° C Luftbadtemperatur.

Analyse : $C_{12}H_{20}N_2$ (192,31)

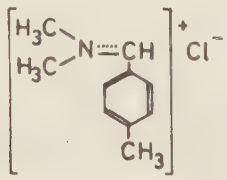
Acidimetrische Bestimmung:
(Bromphenolblau als Indikator)

Einwaage: 353,4 mg
Verbrauch: 36,9 ml n/10-HCl
Gef.: 14,63 N basisch
Ber.: 14,57 N basisch

p-Tolylaldehyd-Bestimmung nach Oxim-Methode:

Einwaage: 353,4 mg
Verbrauch: 1,85 ml n-NaOH
Gef.: 62,90 p-Tolylaldehyd
Ber.: 62,48 p-Tolylaldehyd

17. N-α-(Chlor-4-methyl-benzyl)-dimethylamin (32)



0,1 Mol (19,2 g) 28 wurden in 300 ml Äther gelöst und innerhalb von 40 Minuten unter lebhaftem Rühren eine Lösung von 0,1 Mol (7,85 g) Acetylchlorid in 50 ml absolutem Äther zugetropft. Es wurde noch eine halbe Stunde weitergerührt, dann unter Luftabschluß das ausgefallene, farblose Salz abgesaugt, dieses zweimal mit absolutem Äther gewaschen und im Vakuum trockengesaugt.

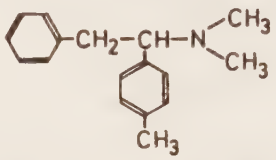
Ausbeute: 16,5 g (90 % d.Th.) farblose, hygroskopische Kristalle.

Analyse: $C_{10}H_{14}NCl$ (183,68)

Chloridbestimmung
nach Volhard: Einwaage: 147,4 mg Substanz
Verbrauch: 8,00 ml n/10-$AgNO_3$
Gef.: Cl 19,25
Ber.: Cl 19,30

p-Tolylaldehyd-Bestimmung
nach Oxim-Methode: Einwaage: 154,7 mg Substanz
Verbrauch: 0,83 ml n-NaOH
Gef.: 64,47 p-Tolylaldehyd
Ber.: 66,06 p-Tolylaldehyd

18. N,N-Dimethyl-1-(4'-methyl-phenyl)-2-phenyl-äthylamin (36)



Darstellung analog 35 aus 0,09 Mol (16,4 g) N-α-(Chlor-4-methyl-benzyl)-dimethylamin (32) in 60 ml absolutem Äther und einer ätherischen Lösung von 0,1 Mol Benzylmagnesiumchlorid.

Ausbeute: 9,0 g (42 % d.Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 41° C, die bei $Sdp._{0,02}$ 80-85° C Luftbadtemperatur siedeten.

Analyse: $C_{17}H_{21}N$ (239,37)

4,573 mg Substanz: 14,167 mg CO_2; 3,613 mg H_2O

5,206 mg Substanz: 0,277 ml N_2 (726 Torr/27,8° C)

Ber.: C 85,31 H 8,84 N 5,85

Gef.: C 84,55 H 8,85 N 5,77

NMR-Spektrum: siehe Lit. [14]

Hydrochlorid: Nach dem Einleiten von HCl-Gas in die ätherische Lösung der Base wurde das ausgefallene Salz abgesaugt und aus absolutem Äthanol umkristallisiert: Farblose Würfelchen vom Schmp. 198° C.

Analyse: $C_{17}H_{21}N \cdot HCl$ (275,83)

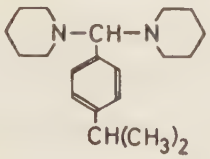
4,101 mg Substanz: 11,107 mg CO_2; 2,918 mg H_2O

5,577 mg Substanz: 0,244 ml N_2 (727,5 Torr/25,4° C)

112,6 mg Substanz: 4,05 ml n/10-$AgNO_3$ (Chloridbest. n. Volhard)

Ber.:	C 74,03	H 8,04	N 5,08	Cl 12,86
Gef.:	C 73,91	H 7,96	N 4,79	Cl 12,75

19. N,N'-Dipiperidino-(4-isopropyl-phenyl)-methan (29)



0,2 Mol (29,6 g) Cuminaldehyd und 0,4 Mol (34,1 g) Piperidin wurden vorsichtig gemischt; die Mischung erwärmte sich und wurde durch ausgeschiedenes Wasser trübe. Dann wurde nach dem Abkühlen das gleiche Volumen Aceton zugegeben und mehrere Tage im Kühlschrank stehengelassen. Die ausgeschiedenen farblosen Kristalle wurden aus Aceton umkristallisiert.

Ausbeute: Nach zweimaligem Umkristallisieren 28,8 g (48 % d.Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 41,5° C.

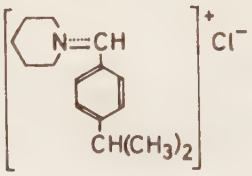
Analyse : $C_{20}H_{32}N_2$ (300,50)

3,611 mg Substanz: 10,537 mg CO_2; 3,452 mg H_2O

4,673 mg Substanz: 0,403 ml N_2 (728,5 Torr/27,4° C)

Ber.:	C 79,95	H 10,74	N 9,32
Gef.:	C 79,63	H 10,70	N 9,39

20. N-α-(Chlor-4-isopropyl-benzyl)-piperidin (33)



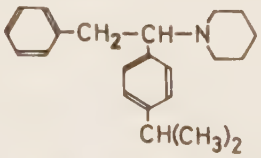
Aus ätherischen Lösungen von 0,05 Mol (15,0 g) 29 und 0,05 Mol (3,94 g) Acetylchlorid wurden 9,15 g (73 % d.Th.) farblose Nadeln erhalten, die an der Luft zerflossen, wobei der Geruch nach Cuminaldehyd auftrat.

Analyse: $C_{15}H_{22}NCl$ (251,81)

Chloridbestimmung nach Volhard:
Einwaage: 119,1 mg Substanz
Verbrauch: 4,73 ml n/10-$AgNO_3$
Gef.: Cl 14,08
Ber.: Cl 14,08

Cuminaldehydbestimmung nach Oxim-Methode:
Einwaage: 466,3 mg Substanz
Verbrauch: 1,85 ml n-NaOH
Gef.: 58,79 Cuminaldehyd
Ber.: 58,85 Cuminaldehyd

21. N-1-(4'-Isopropyl-phenyl)-2-phenyl-äthylpiperidin (37)



Darstellung analog 35 aus 0,033 Mol (8,4 g) N-α-(Chlor-4-isopropyl-benzyl)-piperidin (33) in 20 ml absolutem Äther

und einer ätherischen Lösung von 0,035 Mol Benzylmagnesium-chlorid.

Ausbeute: 4,7 g (44 % d.Th.) hellgelbe Kristalle vom Schmp. 53° C und $Sdp._{0,02}$ 160-170° C Luftbadtemperatur.

Analyse: $C_{22}H_{29}N$ (307,48)

2,009 mg Substanz: 6,328 mg CO_2; 1,794 mg H_2O

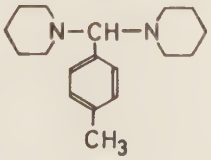
3,321 mg Substanz: 0,141 ml N_2 (726 Torr/27,5° C)

Ber.: C 85,94 H 9,51 N 4,56

Gef.: C 85,96 H 9,99 N 4,61

NMR-Spektrum: (s.S.45 , Fig.17)

22. N,N'-Dipiperidino-(4-methyl-phenyl)-methan (30)



Darstellung analog 29 aus 0,25 Mol (30,0 g) p-Tolylaldehyd und 0,5 Mol (42,5 g) Piperidin.

Ausbeute: 47,7 g (71 % d.Th.) weiße Nadeln vom Schmp. 54° C

Analyse: $C_{18}H_{28}N_2$ (272,44)

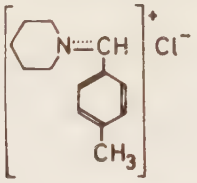
3,690 mg Substanz: 10,678 mg CO_2; 3,391 mg H_2O

5,720 mg Substanz: 0,546 ml N_2 (728,5 Torr/27,4° C)

Ber.: C 79,36 H 10,36 N 10,28

Gef.: C 78,97 H 10,28 N 10,40

23. N-α-(Chlor-4-methyl-benzyl)-piperidin (34)



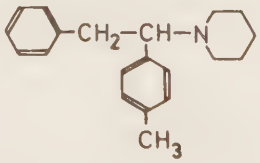
Aus ätherischen Lösungen von 0,078 Mol (21,2 g) 30 und 0,078 Mol (6,1 g) Acetylchlorid wurden 14,9 g (85 % d.Th.) farblose hygroskopische Kristalle erhalten, die an der Luft zerflossen und nach p-Tolylaldehyd rochen.

Analyse: $C_{13}H_{18}NCl$ (223,75)

Chloridbestimmung
nach Volhard: Einwaage: 161,8 mg
Verbrauch: 6,98 ml n/10-$AgNO_3$
Ber.: Cl 15,85
Gef.: Cl 15,30

p-Tolylaldehyd-Bestimmung
nach Oxim-Methode: Einwaage: 278,5 mg
Verbrauch: 1,25 ml n-NaOH
Ber.: 53,70 p-Tolylaldehyd
Gef.: 53,93 p-Tolylaldehyd

24. N-1-(4'-Methyl-phenyl)-2-phenyl-äthylpiperidin (38)



Darstellung analog 35 aus 0,065 Mol (14,3 g) N-α-(Chlor-4-methyl-benzyl)-piperidin (34) in 40 ml absolutem Äther und

einer ätherischen Lösung von 0,07 Mol Benzylmagnesiumchlorid.

Ausbeute: 11,3 g (62 % d.Th.) farbloses Öl vom $Sdp._{0,1}$ 150-160° C Luftbadtemperatur.
(Literatur-Ausbeute [45]: 42 % d.Th.)

Analyse: $C_{20}H_{25}N$ (279,43)

3,165 mg Substanz: 9,965 mg CO_2; 2,565 mg H_2O

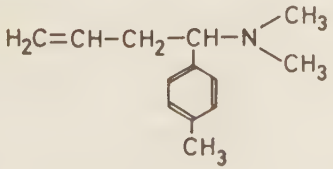
3,093 mg Substanz: 0,147 ml N_2 (726,5 Torr/26,8° C)

Ber.: C 85,97 H 9,02 N 5,01

Gef.: C 85,93 H 9,07 N 5,17

NMR-Spektrum: s.Lit. [14]

25. 1-Dimethylamino-1-(4'-methyl-phenyl)-3-buten (39)



In einem Dreihalskolben mit Rührer, Tropftrichter und Rückflußkühler wurden 0,062 Mol (11,4 g) N-α-(Chlor-4-methylbenzyl)-dimethylamin (32), noch ätherfeucht, mit 9,4 g Magnesiumpulver (großer Überschuß) in 60 ml absolutem Äther suspendiert. Innerhalb von zwei Stunden wurde unter lebhaftem Rühren eine Lösung von 0,062 Mol (7,55 g) Allylbromid in 60 ml absolutem Äther so zugetropft, daß nach Einsetzen der Reaktion der Äther schwach siedete. Nach weiterem einstündigen Rühren unter Erwärmen auf Rückflußtemperatur wurde die flüssige Phase vom Magnesiumpulver sowie ausgeschiedenem

MgClBr abgesaugt, zweimal mit wenig Wasser gewaschen, über Kaliumcarbonat getrocknet und vom Äther befreit.

Ausbeute: 4,1 g (35 % d.Th.) farbloses Öl vom Sdp.$_{0,01}$ 65-70° C Luftbadtemperatur.

Analyse: $C_{13}H_{19}N$ (189,30)

3,465 mg Substanz: 10,475 mg CO_2; 3,181 mg H_2O

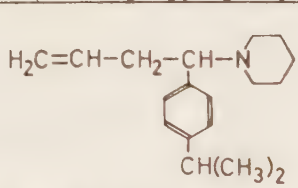
3,483 mg Substanz: 0,243 ml N_2 (743 Torr/29,7° C)

Ber.: C 82,48 H 10,12 N 7,40

Gef.: C 82,50 H 10,27 N 7,69

IR-Spektrum: (s.S.50 , Fig.19, oberes Spektrum)

26. 1-Piperidino-1-(4'-isopropyl-phenyl)-3-buten (40)



Darstellung analog 39 aus 0,05 Mol (12,6 g) N-α-(Chlor-4-isopropyl-benzyl)-piperidin (33), 7,5 g Magnesiumpulver und 0,05 Mol (6,05 g) Allylbromid.

Ausbeute: 7,45 g (58 % d.Th.) farbloses Öl vom Sdp.$_{0,01}$ 95-98° C Luftbadtemperatur.

Analyse: $C_{18}H_{27}N$ (257,42)

3,786 mg Substanz: 11,631 mg CO_2; 3,573 mg H_2O

2,806 mg Substanz: 0,144 ml N_2 (744 Torr/26,9° C)

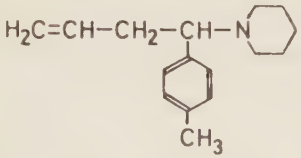
Ber.: C 83,99 H 10,57 N 5,44

Gef.: C 83,84 H 10,56 N 5,71

IR-Spektrum: 1648 cm^{-1} (6,07 μ) C=C-Valenzschwingung

3080 cm^{-1} (3,25 μ) =CH-Valenzschwingung

27. 1-Piperidino-1-(4'-methyl-phenyl)-3-buten (41)



Darstellung analog 39 aus 0,05 Mol (11,2 g) N-α-(Chlor-4-methyl-benzyl)-piperidin (34), 7,5 g Magnesiumpulver und 0,05 Mol (6,05 g) Allylbromid.

Ausbeute: 1,9 g (17 % d.Th.) farbloses Öl vom $Sdp._{0,01}$ 85-90° C Luftbadtemperatur.

Analyse: $C_{16}H_{23}N$ (229,37)

5,799 mg Substanz: 17,660 mg CO_2; 5,240 mg H_2O

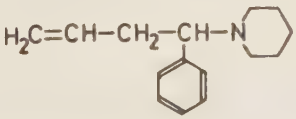
6,455 mg Substanz: 0,334 ml N_2 (724 Torr/27,4° C)

Ber.: C 83,79 H 10,11 N 6,11

Gef.: C 83,11 H 10,11 N 5,60

NMR-Spektrum: (s.S.48 , Fig.18)

28. 1-Piperidino-1-phenyl-3-buten (42)



Darstellung analog 39 aus 0,033 Mol (6,9 g) N-α-(Chlor-benzyl)-piperidin (13) [4], 5,0 g Magnesiumpulver und 0,033 Mol (4,1 g) Allylbromid.

Ausbeute: 2,8 g (20 % d.Th.) farbloses Öl vom $Sdp._{0,01}$ 75-80° C Luftbadtemperatur.

Analyse: $C_{15}H_{21}N$ (215,35)

5,731 mg Substanz: 17,470 mg CO_2; 4,935 mg H_2O

4,238 mg Substanz: 0,237 ml N_2 (736 Torr/27,5° C)

Ber.: C 83,66 H 9,83 N 6,51

Gef.: C 83,19 H 9,64 N 6,15

IR-Spektrum: s. Lit. [14])

3030 cm^{-1} (3,30 µ) =CH-Valenzschwingung

1642 cm^{-1} (6,10 µ) C=C-Valenzschwingung

Hydrochlorid: Nach dem Einleiten von HCl-Gas in eine ätherische Lösung der Base wurde das ausgefallene Salz abgesaugt und aus Methyl-äthyl-keton umkristallisiert. Farblose Nädelchen vom Schmp. 204-205° C.

Analyse: $C_{15}H_{21}N \cdot HCl$ (251,80)

5,332 mg Substanz: 13,914 mg CO_2; 4,172 mg H_2O

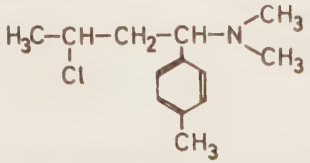
5,079 mg Substanz: 0,260 ml N_2 (733 Torr/27,1° C)

7,65 mg Substanz: Verbrauch 3,05 ml 0,02n-$AgNO_3$ (Chlorid-Best.)

Ber.: C 71,55 H 8,81 N 5,56 Cl 14,08

Gef.: C 71,21 H 8,76 N 5,62 Cl 14,17

29. 1-Dimethylamino-1-(4'-methyl-phenyl)-3-chlor-butan (43)



0,016 Mol (3,1 g) 1-Dimethylamino-1-(4'-methyl-phenyl)-3-buten (39) wurden unter Eiskühlung langsam in 20 ml konz.

Salzsäure gelöst und in die gekühlte Mischung Chlorwasserstoff bis zur Sättigung eingeleitet. Nach eintägigem Stehenlassen bei Raumtemperatur wurde abermals unter Eiskühlung Chlorwasserstoff bis zur Sättigung eingeleitet, die Mischung einen Tag stehengelassen, und dieser Vorgang innerhalb einer Woche noch dreimal wiederholt. Dann wurde das Gemisch aufgearbeitet, indem zunächst der Überschuß an Salzsäure unter Eiskühlung mit Natriumcarbonat langsam neutralisiert und anschließend mit konz. Natronlauge die gesuchte Base freigesetzt wurde. Diese wurde durch wiederholtes Ausschütteln mit Äther aus der wäßrigen Phase abgetrennt, die vereinigten Ätherauszüge über Natriumsulfat getrocknet und nach dem Absaugen des Äthers die zurückbleibende Base im Hochvakuum fraktioniert.

Ausbeute: 2,1 g (75 % d.Th.) eines farblosen Öles vom $Sdp._{0,01}$ 60-65° C Luftbadtemperatur.

Analyse: $C_{13}H_{20}N\,Cl$ (225,76)

4,046 mg Substanz: 10,254 mg CO_2; 3,211 mg H_2O

5,349 mg Substanz: 0,312 ml N_2 (728 Torr/27,3° C)

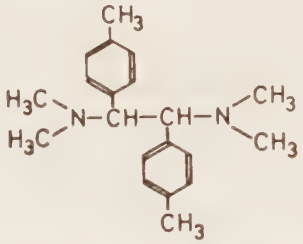
12,80 mg Substanz: Verbrauch 5,64 ml 0,02n-$AgNO_3$ (Chlorid-Bestimmung)

Ber.: C 69,16 H 8,93 N 6,21 Cl 15,70

Gef.: C 69,16 H 8,88 N 6,35 Cl 15,64

IR-Spektrum: (s.S. 50, Fig.19, unteres Spektrum)

30. N,N,N',N'-Tetramethyl-1,2-(4',4''-dimethyl-diphenyl)-äthylendiamin (44)



Der Destillationsrückstand bei der Darstellung von 1-Dimethylamino-1-(4'-methyl-phenyl)-3-buten (39) wurde mit Ligroin ausgekocht, und die nach dem Abkühlen ausgefallenen Kristalle aus Ligroin umkristallisiert.

Ausbeute: 3,0 g (32 % d.Th.) hellbraun-gelbe Plättchen vom Schmp. 168-169° C.

Analyse: $C_{20}H_{28}N_2$ (296,46)

4,430 mg Substanz: 13,167 mg CO_2; 3,819 mg H_2O

3,196 mg Substanz: 0,267 ml N_2 (734 Torr/25,4° C)

Ber.: C 81,03 H 9,52 N 9,45

Gef.: C 81,11 H 9,65 N 9,23

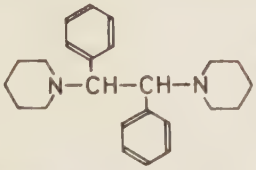
Molekulargewicht (osmometrisch):

Bei 45° C 294,26

Bei 37° C 317,83

NMR-Spektrum: (s.S. 53, Fig.20)

31. 1,2-Diphenyl-1,2-dipiperidino-äthan (45)



Der Destillationsrückstand bei der Darstellung von 1-Piperidino-1-phenyl-3-buten (42) wurde mit Ligroin ausgekocht, und die nach dem Abkühlen ausgefallenen Kristalle aus Ligroin umkristallisiert.

Ausbeute: 2,8 g (49 % d.Th.) farblose Kristallnädelchen vom Schmp. 180-181° C.

Analyse: $C_{24}H_{32}N_2$ (348,54)

4,084 mg Substanz: 12,329 mg CO_2; 3,391 mg H_2O

3,875 mg Substanz: 0,281 ml N_2 (734 Torr/25,3° C)

Ber.: C 82,71 H 9,25 N 8,04

Gef.: C 82,39 H 9,29 N 8,01

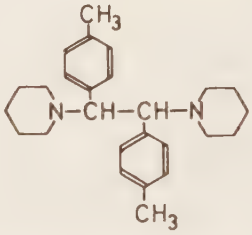
Molekulargewicht (osmometrisch):

Bei 37° C 349,72

Bei 45° C 367,34

NMR-Spektrum: s. Lit. [14]

32. 1,2-(4',4''-Dimethyl-diphenyl)-1,2-dipiperidino-äthan (46)



Der Destillationsrückstand bei der Darstellung von 1-Piperidino-1-(4'-methyl-phenyl)-3-buten (41) wurde mit Ligroin ausgekocht, und die nach dem Abkühlen ausgefallenen Kristalle aus Äthanol umkristallisiert.

Ausbeute: 4,2 g (25 % d.Th.) farblose Nädelchen vom Schmp. 201-202° C.

Analyse: $C_{26}H_{36}N_2$ (376,59)

Ber.:	C 82,93	H 9,64	N 7,44
Gef.:	C 83,03	H 9,69	N 7,54

Molekulargewicht (osmometrisch):

Bei 37° C 344,69

NMR-Spektrum: s. Lit. [14]

33. Umsetzung von N-α-(Chlor-benzyl)-piperidin (13) mit Magnesium in Gegenwart von Aceton:

0,13 Grammatom (3,1 g) Magnesium-Pulver wurden in 45 ml absolutem Methylal durch 30 min. Kochen mit einigen Körnchen Jod und anschließender 15 min. Behandlung mit einer Spatelspitze $HgCl_2$ [49] angeätzt und unter Kühlung auf -10° C mit 0,11 Mol

(6,1 g) absolutem Aceton versetzt. Unter Rühren und Kühlung auf -5° bis -10° C wurde eine Suspension von 0,11 Mol (23,0 g) N-α-(Chlor-benzyl)-piperidin [4] in 100 ml absolutem Methylal innerhalb von zwei Stunden zugetropft. Es wurde 45 Stunden lang gerührt. Anschließend wurde noch 24 Stunden bei 45° C gerührt, die organische Phase nach dem Erkalten vom Magnesium und Magnesiumsalzen abgetrennt, das Lösungsmittel weitgehend abgedampft und der Rückstand mit Äther aufgenommen; zweimal mit wenig Wasser gewaschen, über Kaliumcarbonat getrocknet und der Äther am Rundverdampfer abgezogen. Der Rückstand wurde aus Ligroin umkristallisiert.

Ausbeute: 4,0 g (21 % d.Th.) farblose Kristallnädelchen vom Schmp. 179,5-180,5° C. Der Mischschmelzpunkt mit 45 betrug 180° C. Die Substanz war mit 45 identisch.

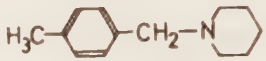
Die Reaktion wurde in THF und Äther wiederholt. In THF wurden 15 % d.Th. des Dimeren gefunden; in Äther konnten nur die Hydrolyseprodukte Benzaldehyd und Piperidinhydrochlorid isoliert werden. Mit den α-halogenierten Aminen N-Chlormethyl-morpholin und N-Chlormethyl-n-dibutylamin traten keine Dimerisierungsreaktionen ein; es wurden nur die Hydrolyseprodukte Morpholin- bzw. Di-n-butylamin-hydrochlorid isoliert.

34. Umsetzung von N-α-(Chlor-4-methyl-benzyl)-piperidin (34) mit Magnesiumpulver:

0,06 Mol (13,4 g) 34 und 0,1 Grammatom (2,4 g) Magnesiumpulver wurden mehrere Stunden lang in THF bei 40° C gerührt.

Ausbeute: 3,0 g (26 % d.Th.) farblose Nädelchen, die in physikalischen Daten und Spektren mit 46 identisch waren.

35. Umsetzung von N-α-(Chlor-4-methyl-benzyl)-piperidin (34) mit t-Butyl-magnesium-bromid: N-(4-Methyl-benzyl)-piperidin (51)



In einem Dreihalskolben mit Rückflußkühler, Tropftrichter und Rührer wurden 0,084 Mol (18,8 g) 34 in 50 ml absolutem Äther suspendiert und innerhalb von 20 Minuten eine ätherische Lösung von 0,085 Mol t-Butyl-magnesium-bromid [54] so zugetropft, daß der Äther schwach siedete. Es wurde noch 30 Minuten lang weitergerührt, dann die organische Phase vom ausgeschiedenen Magnesiumsalz abgetrennt, zweimal mit wenig Wasser gewaschen, über Kaliumcarbonat getrocknet und nach Entfernen des Äthers der Rückstand im Hochvakuum destilliert.

Ausbeute: 5,7 g (36 % d.Th.) farblose Flüssigkeit vom $Sdp._{0,05}$ 53° C (Ölbadtemperatur: 75-80° C)

Analyse: $C_{11}H_{19}N$ (183,30)

3,562 mg Substanz: 10,745 mg CO_2; 3,217 mg H_2O

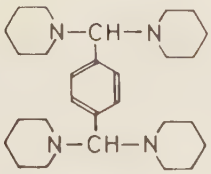
3,445 mg Substanz: 0,237 ml N_2 (726,5 Torr/27,4° C)

Ber.:	C 82,48	H 10,12	N 7,40
Gef.:	C 82,32	H 10,11	N 7,47

NMR-Spektrum: s. Lit. [14]

54) (a) F.C.WHITMORE u. A.L.HONK, J.Amer.chem.Soc. 54, 3716 (1932)
(b) F.C.WHITMORE u. D.E.BADERTSCHER, J.Amer.chem.Soc. 55, 1559 (1933)

36. 1,4-(α,α,α',α'-Tetrapiperidino)-xylol (52)



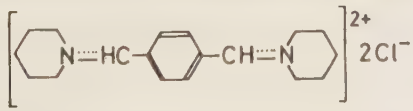
0,2 Mol (27,0 g) Terephthalaldehyd und 0,4 Mol (34,0 g) Piperidin wurden in 200 ml Benzol am Wasserabscheider so lange erhitzt, bis sich die berechnete Menge Wasser (7,2 ml) abgeschieden hatte. Beim Abkühlen erstarrte die Lösung zu einer farblosen Kristallmasse. Die Kristalle wurden zweimal aus Benzol umkristallisiert.

Ausbeute: 69,0 g (78 % d.Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 168° C

Analyse: $C_{28}H_{46}N_4$ (438,71)

Ber.:	C 76,66	H 10,57	N 12,77
Gef.:	C 76,13	H 10,46	N 12,88

37. 1,4-Bis(piperidino-chlor-methyl)-benzol (53)



0,01 Mol (4,4 g) 52 wurden in etwa 600 ml absolutem Äther gelöst und mit einer ätherischen Lösung von 0,02 Mol (1,6 g) Acetylchlorid versetzt. Die ausgefallenen Kristalle wurden mit absolutem Äther gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 2,1 g (62 % d.Th.) farblose Kristalle, die an der Luft hydrolysierten.

Analyse: $C_{18}H_{26}N_2Cl_2$ (341,33)

Chlorid-Bestimmung
nach Volhard:

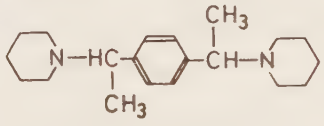
Einwaage: 469,3 mg Substanz

Verbrauch: 27,1 ml 0,1n-$AgNO_3$

Ber.: Cl 20,77

Gef.: Cl 20,43

38. 1,4-(α,α'-Dipiperidino)-diäthylbenzol (54)



0,006 Mol (2,1 g) 53 wurden in 20 ml absolutem Äther suspendiert und mit einer Lösung von 0,012 Mol Methylmagnesiumjodid in absolutem Äther so versetzt, daß das Lösungsmittel langsam siedete. Es wurde noch 30 Minuten weitergerührt, dann die organische Phase vom Magnesiumsalz abgetrennt, zweimal mit wenig Wasser gewaschen und über Kaliumcarbonat getrocknet. Die Base wurde über das Hydrosulfat gereinigt und aus Methyläthylketon umkristallisiert.

Ausbeute: 1,4 g (78 % d.Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 81-83° C.

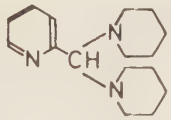
Analyse: $C_{20}H_{32}N_2$ (300,49)

Ber.: C 79,94 H 10,73 N 9,32

Gef.: C 79,21 H 10,73 N 8,96

NMR-Spektrum: (s.S. 61, Fig.21)

39. 2-α-(N,N'-Dipiperidino)-methyl-pyridin (63)



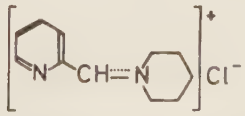
0,1 Mol (10,7 g) Pyridin-2-carbaldehyd und 0,2 Mol (17,0 g) Piperidin wurden unter Eiskühlung gemischt,und die erstarrte Kristallmasse aus wenig Aceton umkristallisiert.

Ausbeute: 20,3 g (78 % d.Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 45-46° C.

Analyse: $C_{16}H_{25}N_3$ (259,40)

Ber.:	C 74,08	H 9,72	N 16,20
Gef.:	C 74,07	H 9,46	N 16,53

40. 2-α-(Chlor-N-piperidino)-methyl-pyridin (64)



Aus ätherischen Lösungen von 0,1 Mol (25,9 g) 63 und 0,1 Mol (7,85 g) Acetylchlorid wurden farblose Kristalle erhalten, die an der Luft zerflossen, wobei der Geruch nach Pyridin-2-carbaldehyd auftrat.

Ausbeute: 19,5 g (93 % d.Th.) farblose Kristalle.

Analyse: $C_{11}H_{15}N_2Cl$ (210,71)

Chlorid-Bestimmung
nach Volhard:

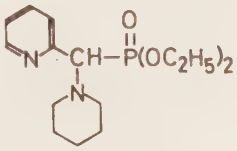
Einwaage: 153,0 mg Substanz

Verbrauch: 7,24 ml 0,1n-$AgNO_3$

Ber.: Cl 16,83

Gef.: Cl 16,77

41. [1-Piperidino-1-pyridyl-(2')]-methyl-phosphonsäure-diäthylester (65)



In einem Dreihalskolben mit Tropftrichter, Rückflußkühler und Absaugfritte wurden 0,1 Mol (21,1 g) des ätherfeuchten α-halogenierten Amins 64 mit einer Lösung von 0,1 Mol (16,6 g) Triäthylphosphit in 20 ml absolutem Äther versetzt. Bei lebhaftem Rühren der Suspension trat nach wenigen Minuten unter Erwärmen Reaktion ein. Mit einem Stickstoffstrom wurde das entstandene Äthylchlorid vertrieben. Nach einiger Zeit hatte sich das α-halogenierte Amin bis auf einen kleinen Rest gelöst, von dem nach etwa fünfstündigem Rühren abgesaugt wurde. Das klare, ölige Reaktionsprodukt wurde vom Äther befreit und im Hochvakuum destilliert.

Ausbeute: 24 g (77 % d.Th.) schwach gelb gefärbtes, zähes Öl vom $Sdp._{0,01}$ 128-132° C Luftbadtemperatur. Nach einigen Wochen erstarrte das Öl zu farblosen Kristallen vom Schmp. 40-43° C.

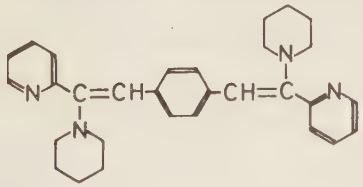
Analyse: $C_{15}H_{25}N_2O_3P$ (312,36)

Ber.: C 57,68 H 8,07 N 8,97

Gef.: C 56,62 H 8,08 N 8,88

NMR-Spektrum: (s.S.65 , Fig.22)

42. 1,4-Bis[2'-(pyridyl-(2'')-piperidino)-vinyl]-benzol (68)



In einem 100 ml Dreihalskolben mit Rührer, Thermometer und Rückflußkühler mit aufgesetztem $CaCl_2$-Rohr wurden 0,03 Mol (9,4 g) [1-Piperidino-1-pyridyl-(2')]-methyl-phosphonsäurediäthylester (65) in etwa 50 ml absolutem Dioxan gelöst und unter Eiskühlung 0,03 Mol (1,92 g) n-Butyl-lithium (als 20%-ige Lösung in Hexan) langsam zugetropft. Unter lebhaftem Rühren wurde nach etwa 3 Stunden eine dunkelviolett gefärbte Suspension des Lithiumsalzes erhalten. Diese wurde dann weiterhin unter Eiskühlung mit einer Lösung von 0,015 Mol (2,0 g) Terephthalaldehyd in absolutem Dioxan versetzt. Unter starkem Aufschäumen war nach einiger Zeit eine lebhafte Reaktion zu beobachten. Unter Rühren wurde die Reaktionsmischung langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Nach etwa 3 Stunden fiel ein leuchtend gelb gefärbtes Kristallpulver aus, das abgesaugt und aus Methanol umkristallisiert wurde.

Ausbeute: 2,0 g (30 % d.Th.) leuchtend gelbe Kristalle vom Schmp. 186-188° C

Analyse: $C_{30}H_{34}N_4$ (450,63)

Ber.: C 79,98 H 7,61 N 12,43

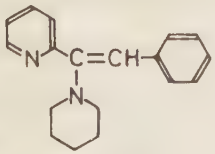
Gef.: C 79,86 H 7,50 N 12,45

NMR-Spektrum: (s.S. 68, Fig.23)

UV-Spektrum: (s.S.69 , Fig.24)

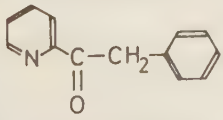
	Kurve A Einwaage: 2,25 mg Substanz/50 ml Methanol d=0,5 cm; c=10^{-4} Mol/l	Kurve B Einwaage: 1,40 mg Substanz/50 ml n-Hexan d=1 cm; c=$3{,}1 \cdot 10^{-5}$ Mol/l
λ (nm)	E	E
440	0,100	0,080
430	0,190	0,149
420	0,312	0,245
410	0,471	0,354
400	0,636	0,460
390	0,780	0,536
385	0,835	0,557
380	0,895	0,575
378	-	0,576
375	0,920	0,572
370	0,930	0,559
365	0,918	0,535
360	0,895	0,504
350	0,830	0,436
340	0,755	0,373
330	0,703	0,334
320	0,675	0,312
315	0,672	0,309
310	0,675	0,311
305	0,682	0,317
300	0,692	0,328
295	0,695	0,344
290	0,687	0,355
280	0,622	0,357
270	-	0,361
	$\lambda_{max.}$ = 370 nm	$\lambda_{max.}$ = 378 nm
	log ε = 4.27	log ε = 4.27

43. 1-Piperidino-1-pyridyl-(2')-2-phenyl-äthen (69)



Darstellung analog 68 aus 0,03 Mol (9,4 g) 65, 0,03 Mol (1,92 g) n-Butyl-lithium (als 20%ige Lösung in Hexan) und 0,03 Mol (3,2 g) frisch destilliertem Benzaldehyd. Nach etwa 5 Stunden Reaktionszeit wurde das Gemisch in Eiswasser gekühlt und vorsichtig mit wenig Wasser versetzt. Anschließend wurde das Dioxan am Umlaufverdampfer abdestilliert, der Rückstand in einem Wasser/Äther-Gemisch aufgenommen und dieses mehrmals ausgeäthert. Die vereinigten Ätherauszüge wurden über K_2CO_3 getrocknet und der Äther abgesaugt. Der braune, ölige Rückstand konnte nicht zur Kristallisation gebracht werden und wurde deshalb in Äther gelöst über eine Säule aus Aluminiumoxid (neutral) gereinigt. Anschließend wurde am Hochvakuum destilliert. Trotz mehrfachen Chromatographierens über Aluminiumoxid und anschließender Hochvakuumdestillation konnte das Produkt nicht von Verunreinigung mit dem Ausgangsstoff 65 getrennt werden.

a) Hydrolyse von 1-Piperidino-1-pyridin-2'-yl-2-phenyl-äthen (69) zum Pyridyl-(2')-benzyl-keton (70)



1,2 g Enamin wurden im Reagenzglas mit 10 ml verd. Salzsäure versetzt und nach kurzem Erwärmen auf etwa 60° C einige Minuten

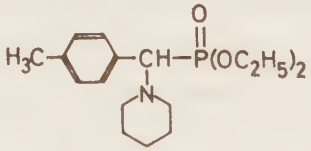
lang kräftig geschüttelt. Anschließend wurde die salzsaure Lösung mit Natriumcarbonat bis zur alkalischen Reaktion versetzt und mit je 10 ml Äther mehrmals ausgeschüttelt. Die Ätherphasen wurden vereinigt und über Kaliumcarbonat getrocknet. Nach dem Absaugen des Äthers wurde das zurückbleibende Keton mit p-Nitrophenylhydrazin in das kristalline p-Nitrophenylhydrazon überführt. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus einem Äthanol/H_2O = 8:2-Gemisch wurden orange gefärbte Kristalle vom Schmp. 139-141° C erhalten.

(Ausbeute 0,5 g)

Analyse: $C_{19}H_{16}N_4O_2$ (332,37)

Ber.:	C 68,66	H 4,85	N 16,86
Gef.:	C 68,59	H 4,57	N 17,01

44. Piperidino-4-methyl-benzyl-phosphonsäure-diäthylester (71)



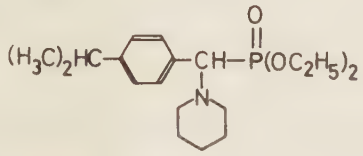
Darstellung analog 65 aus 0,1 Mol (22,4 g) N-α-(Chlor-4-methyl-benzyl)-piperidin (34) und 0,1 Mol (16,6 g) Triäthylphosphit in 15 ml absolutem Äther.

Ausbeute: 20 g (62 % d.Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 62° C, die bei $Sdp._{0,01}$ 132-137° C Luftbadtemperatur siedeten.

Analyse: $C_{17}H_{28}NO_3P$ (325,40)

Ber.:	C 62,75	H 8,67	N 4,31
Gef.:	C 63,47	H 8,78	N 4,26

45. Piperidino-4-isopropyl-benzyl-phosphonsäure-diäthylester (72)



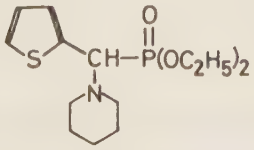
Darstellung analog 65 aus 0,1 Mol (25,2 g) N-α-(Chlor-4-isopropyl-benzyl)-piperidin (33) und 0,1 Mol (16,6 g) Triäthylphosphit in 15 ml absolutem Äther.

Ausbeute: 31 g (88 % d.Th.) schwach gelb gefärbtes Öl vom Sdp.$_{0,05}$ 143-147° C Luftbadtemperatur.

Analyse: $C_{19}H_{32}NO_3P$ (353,45)

Ber.:	C 64,57	H 9,09	N 3,96
Gef.:	C 64,12	H 9,26	N 4,03

46. (1-Piperidino-1-thien-2'-yl)-methyl-phosphonsäure-diäthylester (73)



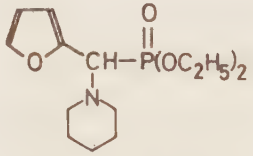
Darstellung analog 65 aus 0,038 Mol (8,2 g) N-α-(Chlor-thien-2-yl-methyl)-piperidin (16) und 0,04 Mol (6,8 g) Triäthylphosphit in 10 ml absolutem Äther.

Ausbeute: 9,3 g (77 % d.Th.) schwach gelb gefärbtes Öl vom Sdp.$_{0,01}$ 115-120° C Luftbadtemperatur.

Analyse: $C_{14}H_{24}NO_3PS$ (317,39)

Ber.:	C 52,98	H 7,62	N 4,41
Gef.:	C 52,81	H 7,98	N 4,58

47. (1-Piperidino-1-furan-2'-yl)-methyl-phosphonsäure-diäthylester (74)



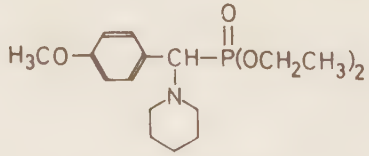
Darstellung analog 65 aus 0,027 Mol (5,3 g) N-α-(Chlor-furan-2-yl-methyl)-piperidin (18) und 0,03 Mol (5 g) Triäthylphosphit in 10 ml absolutem Äther.

Ausbeute: 3,2 g (40 % d.Th.) schwach gelb gefärbtes Öl vom $Sdp._{0,01}$ 103-108° C Luftbadtemperatur.

Analyse: $C_{14}H_{24}NO_4P$ (301,33)

Ber.:	C 55,81	H 8,03	N 4,65
Gef.:	C 55,53	H 8,44	N 4,72

48. Piperidino-4-methoxy-benzyl-phosphonsäure-diäthylester (75)



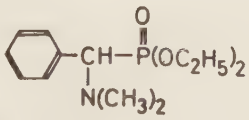
Darstellung analog 65 aus 0,05 Mol (12 g) N-α-(Chlor-4-methoxy-benzyl)-piperidin (8) und 0,05 Mol (8,3 g) Triäthylphosphit in 10 ml absolutem Äther.

Ausbeute: 12 g (70 % d.Th.) farbloses Öl vom
Sdp.$_{0,01}$ 140-145° C Luftbadtemperatur.

Analyse: $C_{17}H_{28}NO_4P$ (341,40)

Ber.:	C 59,81	H 8,27	N 4,10
Gef.:	C 60,32	H 8,23	N 4,13

49. N,N-Dimethylamino-benzyl-phosphonsäure-diäthylester (76)



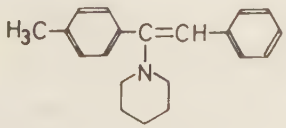
Darstellung analog 65 aus 0,1 Mol (17 g) α-(Chlor-benzyl)-dimethylamin (31) [4] und 0,1 Mol (16,6 g) Triäthylphosphit in 20 ml absolutem Äther.

Ausbeute: 19,2 g (71 % d.Th.) farblose Flüssigkeit vom
Sdp.$_{0,01}$ 95-100° C Luftbadtemperatur.

Analyse: $C_{13}H_{22}NO_3P$ (271,30)

Ber.:	C 57,55	H 8,17	N 5,16
Gef.:	C 58,00	H 8,31	N 5,07

50. 1-Piperidino-1-(4'-methyl-phenyl)-2-phenyl-äthen (77)



In einem 100 ml Dreihalskolben mit Rührer, Thermometer und Rückflußkühler mit aufgesetztem $CaCl_2$-Rohr wurden 0,03 Mol

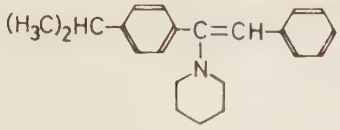
(9,8 g) Piperidino-4-methyl-benzyl-phosphonsäure-diäthyl-ester (71) in etwa 30 ml absolutem Dimethylsulfoxid (destilliert über Calciumhydrid) gelöst und 0,03 Mol Natriumhydrid (1,5 g als 50%ige Suspension in Paraffin) zugefügt. Unter schwachem Aufschäumen durch Wasserstoffentwicklung setzte sofort die Reaktion ein. Bei 40° C und unter lebhaftem Rühren wurde nach etwa 24 Stunden eine schwach gelb gefärbte Suspension des Natriumsalzes erhalten. Diese wurde dann mit 0,03 Mol (3,2 g) frisch destilliertem Benzaldehyd versetzt. Unter starkem Aufschäumen und Braunfärbung war sofort eine lebhafte, exotherme Reaktion (sie mußte mit Eis gekühlt werden) zu beobachten. Nach etwa 3 Stunden wurde das Gemisch mit so viel Eiswasser versetzt, daß man es ausäthern konnte. Die vereinigten Ätherauszüge wurden über K_2CO_3 getrocknet und der Äther abgesaugt. Das zurückbleibende Öl wurde am Hochvakuum destilliert. Das Destillat erstarrte nach einiger Zeit und wurde aus Methanol umkristallisiert.

Ausbeute: 4,0 g (48 % d.Th.) farblose Kristallnädelchen vom Schmp. 65-66° C, die bei $Sdp._{0,01}$ 130-135° C Luftbadtemperatur siedeten.

Analyse: $C_{20}H_{23}N$ (277,41)

Ber.:	C 86,59	H 8,36	N 5,05
Gef.:	C 86,18	H 8,29	N 5,24

51. 1-Piperidino-1-(4'-isopropyl-phenyl)-2-phenyl-äthen (78)



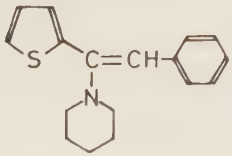
Darstellung analog 77 aus 0,03 Mol (10,5 g) Piperidino-4-isopropyl-benzyl-phosphonsäure-diäthylester (72) in 30 ml absolutem DMSO, 0,03 Mol (1,5 g 50%ige Suspension/Paraffin) Natriumhydrid und 0,03 Mol (3,2 g) frisch destilliertem Benzaldehyd.

Ausbeute: 4,7 g (52 % d.Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 44° C (Methanol), die bei $Sdp._{0,01}$ 125-130° C Luftbadtemperatur siedeten.

Analyse: $C_{22}H_{27}N$ (305,46)

Ber.:	C 86,50	H 8,91	N 4,59
Gef.:	C 85,82	H 9,03	N 4,36

52. 1-Piperidino-1-thien-2'-yl-2-phenyl-äthen (79)



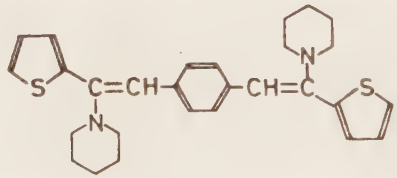
Darstellung analog 77 aus 0,025 Mol (7,9 g) 1-Piperidino-1-thien-2'-yl-methyl-phosphonsäure-diäthylester (73) in 25 ml absolutem DMSO, 0,025 Mol (1,25 g 50%ige Suspension in Paraffin) Natriumhydrid und 0,025 Mol (2,7 g) frisch destilliertem Benzaldehyd.

Ausbeute: 2,5 g (37 % d.Th.) gelbe, glitzernde Blättchen vom Schmp. 87-88° C (Methanol).

Analyse: $C_{17}H_{19}NS$ (269,42)

Ber.:	C 75,79	H 7,11	N 5,20	S 11,90
Gef.:	C 76,01	H 7,07	N 5,32	S 13,22

53. 1,4-Bis[2'-(thien-2''-yl-piperidino)-vinyl]-benzol (80)



Darstellung analog 68 aus 0,029 Mol (9,3 g) (1-Piperidino-1-thien-2'-yl)-methyl-phosphonsäure-diäthylester (73) in 50 ml absolutem Dioxan, 0,03 Mol (1,92 g) n-Butyl-lithium (als 20%ige Lösung in n-Hexan) und 0,015 Mol (2,0 g) Terephthalaldehyd.

Ausbeute: 3,5 g (51 % d.Th.) dunkelgelbe Kristalle vom Schmp. 195-197° C. Sie wurden in Chloroform unter Erwärmen gelöst und mit Äther ausgefällt. Umkristallisierbar aus DMSO.

Analyse: $C_{28}H_{32}N_2S_2$ (460,71)

Ber.:	C 73,00	H 7,00	N 6,08	S 13,92
Gef.:	C 72,77	H 6,92	N 6,00	S 13,68

UV-Spektrum: (s.S. 75, Fig.25)

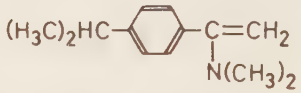
Einwaage: 2,3 mg Substanz/50 ml Chloroform (c = 10^{-4} Mol/l)

d = 0,5 cm

λ (nm)	E
450	0,078
440	0,167
430	0,310
420	0,509
410	0,731
400	0,932
395	1,01
390	1,07
380	1,14
375	1,12
370	1,08
360	0,930
350	0,756
340	0,617
330	0,535
320	0,490
315	0,486
310	0,490
300	0,510
290	0,545
280	0,625

$\lambda_{max.}$ = 380 nm; $\log \varepsilon$ = 4·36

54. 1-N,N-Dimethylamino-1-(4'-isopropyl-phenyl)-äthen (81)



Darstellung analog 77 aus 0,03 Mol (10,5 g) Piperidino-4-isopropyl-benzyl-phosphonsäure-diäthylester (72), in 30 ml absolutem DMSO, 0,03 Mol (1,5 g 50%ige Suspension in Paraffin) Natriumhydrid und 0,03 Mol (0,9 g) Formaldehyd.
Das Enamin war so hydrolyseempfindlich, daß es nicht rein isoliert werden konnte. Um alle Signale im NMR-Spektrum von 81 zuordnen zu können, wurde 81 mit verd. Salzsäure zum Keton 4-Isopropyl-phenyl-methyl-keton (82) hydrolysiert.

Lebenslauf

Am 13. April 1941 wurde ich als erster Sohn des Universitätsprofessors Harry Auterhoff und seiner Ehefrau Melitta, geb. Lattewitz, in Blievenstorf/Mecklenburg geboren. Nach Besuch der Volksschulen in Haunstetten/Augsburg (1947-1948) und Würzburg (1949-1951) und der Oberschulen: Staatliches Realgymnasium Würzburg (1951-1956) und Kepler-Gymnasium Tübingen (1956-1960) schloß ich die Schulzeit im Februar 1960 mit der Reifeprüfung ab. Meine Lehrzeit als Apothekerpraktikant in der Lehndorfer Apotheke in Braunschweig beendete ich im März 1962 mit der pharmazeutischen Vorprüfung in Braunschweig. Vom SS. 1962 an studierte ich in Tübingen und Marburg Pharmazie und legte im April 1965 in Marburg das Staatsexamen für Pharmazie ab. Darauf arbeitete ich bis Ende Oktober als cand. pharm. in der Hirsch-Apotheke Reutlingen, begann im November 1965 in Marburg mit dem Studium der Chemie und schloß es im Juli 1967 mit der Diplom-Chemiker-Hauptprüfung ab. Die Diplom-Arbeit, unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. H.Böhme, mit dem Thema: "Umsetzungen von α-halogenierten Aminen mit GRIGNARD-Verbindungen; farbige α-halogenierte Amine" beendete ich im Januar 1969. Seitdem bin ich als Doktorand von Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. H.Böhme am Institut für Pharmazeutische Chemie und Lebensmittelchemie tätig, wo ich seit November 1967 die Verwaltung einer wissenschaftlichen Assistentenstelle innehabe.

Im März 1967 heiratete ich die Apothekerin Monika Röse.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren:
in Tübingen: Bader, Bergner, Bünning, Graf, Grahle, Hanack, W.Hückel, Hummel, Krüger, Mägdefrau, Eugen Müller, Rüdorff, mein Vater.
In Marburg: Balli, Böhme, Dimroth, Hartke, Kating, Kirmse, Kuhn, List, F.H.Müller, Musso, Neidlein, Nöth, Schmid, Schmitz, Seelig, v.Stosch.